

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 312

Travail de la Clinique du Professeur CHALIER

Contribution à l'étude
de la
FORMULE AZOTÉE NON PROTÉIQUE
et spécialement de L'AZOTE RESIDUEL
au cours de la DIPHTÉRIE MALIGNE
et d'autres états infectieux

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 28 Juillet 1941

PAR

Charles PONS

Ex-Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Diplômé de Bactériologie

Ex-attaché de Chimie de la Chaire d'Hydrologie

Certifié d'Hydrologie Thérapeutique et de Climatologie

Certifié d'Hygiène

Né le 11 Mai 1913, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1941

**Contribution à l'étude
de la formule azotée non protéique et spécialement
de l'azote résiduel au cours de la diphtérie maligne
et d'autres états infectieux**

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 312

Travail de la Clinique du Professeur CHALIER

Contribution à l'étude
de la
FORMULE AZOTEE NON PROTEIQUE
et spécialement de **L'AZOTE RESIDUEL**
au cours de la **DIPHTERIE MALIGNE**
et d'autres états infectieux

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 28 Juillet 1941

PAR

Charles PONS

Ex-Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Diplômé de Bactériologie

Ex-attaché de Chimie de la Chaire d'Hydrologie

Certifié d'Hydrologie Thérapeutique et de Climatologie

Certifié d'Hygiène

Né le 11 Mai 1913, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1941

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire.....
Doyen
Assesseur

M. L. HUGOUNENQ.
M. J. LEPINE.
M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS. VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET
BERARD, COURMONT, GUIART, PIÉRY

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....
Cliniques chirurgicales.....
Clinique obstétricale et Accouchements.....
Clinique ophtalmologique.....
Clinique dermatologique et syphilligraphique.....
Clinique neurologique et psychiatrique.....
Clinique médicale infantile.....
Clinique gynécologique.....
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....
Clinique urologique.....
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....
Clinique des maladies infectieuses.....
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....
Chimie biologique et médicale.....
Chimie organique et Toxicologie.....
Matière médicale et Botanique.....
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....
Anatomie.....
Histologie.....
Physiologie.....
Pathologie interne.....
Pathologie générale et thérapeutique.....
Anatomie pathologique.....
Chirurgie opératoire.....
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....
Médecine légale.....
Hygiène.....
Pharmacie et Pharmacologie.....
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....

MM. FROMENT.
SAVY.
PATEL.
LERICHE (en mission)
VORON.
BONNET.
FAVRE.
LEPINE (J.).
MOURIQUAND.
COTTE.
REBATTU.
CIBERT.
TAVERNIER
X...
J. CHALIER
PONTHUS.
FLORENCE.
MOREL.
MANCEAU.
X...
LATARJET.
POLICARD.
HERMANN.
CORDIER.
CADE.
J.F. MARTIN.
SANTY.
ARLOING (F.).
MAZEL.
ROCHAIX.
LEULIER
X...

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....
Chargé d'un cours d'Embryologie.....

MM. THEVENOT (Léon)
NOEL.

AGREGES

MM.
GABRIELLE
CHAMBON
REVOL
ENSELME
SEDALLIAN
CREYSSEL
DE ROUGEMONT

MM.
P. RAVAUULT
PIGEAUD
CROIZAT
DELORE
JOSSERAND
MORIN
BERTRAND

MM.
CLAVEL
LEVRAIT
BANSSILLON
MALLET-GUY
ROMAN
PEYCELON
JOURDAN

MM
FROMENT (R.).
MARTIN (P.E.).
MOUNIER-KUHN
BROSSY
PIFFAULT

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. CHALIER, *Président* ; PIÉRY, *Assesseur*.
REVOL et ENSELME.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Faible témoignage de ma bien vive
affection et de ma profonde gratitude.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOSEPH CHALIER

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERY

Professeur d'Hydrologie thérapeutique et Climatologie
Officier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. REVOL

Pharmacien des Asiles

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ENSELME

Professeur agrégé de Chimie biologique et médicale
Chevalier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES
DE LA
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
ET DES HOPITAUX DE LYON

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT
EN PHARMACIE

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554213_0036

AVANT-PROPOS

Ce travail marque le terme de nos études pharmaceutiques. Il nous est agréable de témoigner, à cette occasion, toute notre gratitude à nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux, qui ont contribué à notre formation scientifique.

Monsieur le Professeur CHALIER, dont nous avons été l'Interne en Pharmacie pendant un an, nous a fait le grand honneur de nous accorder sa sympathie et de nous associer à ses travaux. Nous n'oublierons jamais la bienveillante attention qu'il a daigné apporter aux recherches poursuivies à son instigation. Nous sommes particulièrement heureux de l'assurer de notre profonde admiration et de notre absolu dévouement.

Monsieur le Professeur PIÉRY nous a fait le grand honneur de nous admettre dans son laboratoire et de nous charger des fonctions d'attaché de Chimie à la Chaire d'Hydrologie thérapeutique et climatologique. Au cours de plusieurs années, il nous a été possible d'apprécier, à ses cours, au laboratoire et pendant le voyage d'Hydrologie, la grande bienveillance qu'il nous a toujours prodiguée. Qu'il veuille bien

trouver ici l'expression de notre profond attachement.

Monsieur le Professeur agrégé REVOL nous a toujours témoigné la plus grande bienveillance au cours de nos études et ne nous a jamais ménagé, ni ses encouragements, ni ses conseils. Qu'il veuille bien accepter ici l'assurance de notre gratitude et de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur agrégé ENSELME nous a fait le grand honneur d'accepter de faire partie de notre jury de thèse et de s'intéresser à nos travaux. Nous l'assurons de notre profonde reconnaissance.

Nous associons à ces sentiments de gratitude tous ceux qui guidèrent nos études :

Monsieur le Professeur agrégé CHAMBON près duquel nous avons toujours reçu le plus sympathique accueil et qui ne nous a ménagé ni ses conseils, ni ses encouragements à une parfaite discipline scientifique.

Nous le prions de trouver ici l'expression de nos sentiments dévoués et de nos respectueux hommages.

Monsieur DORCHE, Pharmacien des Hôpitaux, a su être pour nous à la fois un Maître et un ami. Il a toujours été pour nous un guide sûr dans nos travaux et nous a maintes fois fait bénéficier de sa grande compétence et de ses recherches personnelles.

Nous ne savons comment lui exprimer toute notre reconnaissance et notre affectueux attachement.

Monsieur le Docteur MILHAUD, assistant de la Chaire d'Hydrologie thérapeutique et Climatologie, qui nous a toujours témoigné la plus grande bienveillance. Qu'il veuille bien accepter ici nos respectueux remerciements.

Monsieur le Docteur GUIRAN, Chef de Clinique des Hôpitaux, qui fut pour nous un guide sûr ; nous avons eu maintes fois recours à sa grande compétence.

Nos remerciements iront aussi à M. BADINAND, Pharmacien des Hôpitaux, dont nous avons été l'Interne et l'élève. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère dévouement.

Monsieur le Docteur RIZARD, Pharmacien des Hôpitaux, dont nous avons pu apprécier la bienveillance pour tout ce qui touche à l'Internat en Pharmacie.

Enfin, nous n'aurons garde d'oublier notre Maître de stage, M. BATON, Docteur en Pharmacie, qui fut pour nous un conseiller précieux et qui a bien voulu nous accorder sa sympathie.

Nous remercions sincèrement nos camarades d'Internat en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon, dont l'amitié nous est acquise depuis longtemps. Nous avons passé parmi eux de nombreuses années qui compteront parmi les meilleures et les plus agréables de notre vie.

Nous associons à ces remerciements nos Camarades, Internes et Externes en Médecine pour toutes les preuves de sympathie dont nous fûmes l'objet et l'accueil cordial qui nous fut réservé.

PLAN

I. — INTRODUCTION.

II. — TRAVAUX ANTÉRIEURS.

- A. Exposé du métabolisme des substances protéiques ; Origine de l'azote non protéique.
- B. Les méthodes d'exploration fonctionnelle de ce métabolisme : la « formule azotée non protéique » du sérum sanguin.
 - a) Urée ;
 - b) Azote total non protéique (N.T.N.P.) ;
 - c) Azote résiduel (N.R.).

III. — RECHERCHES PERSONNELLES.

- A. Technique personnelle de détermination de l'azote résiduel.
- B. Applications cliniques de l'azote résiduel.
 - a) Insuffisances rénales ;
 - b) Hépato-néphrite ;
 - c) Typhoïde.
- C. Etude de la formule azotée non protéique au cours de la diphtérie maligne.

- a)* Généralités :
 - Syndrome urinaire.
 - Syndrome azotémique.
 - Le rôle du foie.
- b)* Partie clinique.
- c)* Tableau récapitulatif.
- d)* Expérimentation sur le cobaye.

IV. — CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

Contribution à l'étude de la formule azotée non protéique et spécialement de l'azote résiduel au cours de la diphtérie maligne et d'autres états infectieux

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

De nombreux travaux récents mettent en lumière, la fréquence des poussées aiguës d'azotémie au cours de certaines maladies infectieuses.

M. le Professeur Chaliér a le premier montré l'importance qu'il faut attacher à la détermination de l'urée sanguine, au cours des accidents « azotémiques » qui accompagnent et viennent aggraver la diphtérie maligne.

Le type gangréneux et putride des lésions pharyngées, les signes cardio-vasculaires, les accidents de néphrite aiguë, les syndromes hémorragiques même associés, ne suffisent pas à étayer un pronostic. L'interprétation du taux d'urée permet d'affirmer (loi de Chaliér) que :

« Lorsque, au cours d'une diphtérie maligne, le
« taux d'urée atteint ou dépasse un gramme pour
« 1.000, surtout à deux examens successifs et qu'il

« s'accompagne d'une cylindrurie marquée, le pronostic est presque à coup sûr fatal. »

Mais la recherche du taux d'urée sanguine, si elle éclaire le pronostic laisse dans l'ombre la signification physio-pathologique de la rétention d'urée et plus généralement du déséquilibre azoté non protéique dont l'urée n'est que le témoin.

« La mort dans la malignité diphtérique est l'œuvre d'une intoxication presque toujours pluri-viscérale qui frappe le rein avec une particulière élection. Par ordre de fréquence et d'importance des organes touchés, il convient de mettre au premier plan les reins, puis les surrénales, enfin le cœur. Il est hors de doute que, dans certains cas le bulbe et même le foie jouent un rôle important dans l'évolution fatale. »

L'intoxication diphtérique est un complexe où se combinent de multiples atteintes fonctionnelles ; où chaque organe vient ajouter ses troubles propres à un tableau clinique qui n'est que la résultante de différentes modifications du métabolisme général. Ces modifications orientées dans des sens différents, opposés peut-être, peuvent se compenser. Ceci peut expliquer les discordances observées parfois entre les données de la clinique et les modifications humorales constatées au cours de l'évolution de la diphtérie maligne.

CHAPITRE II

TRAVAUX ANTERIEURS

EXPOSE DU METABOLISME DES SUBSTANCES PROTIDIQUES

Les protides constituent, avec les lipides et les glucides, un des trois grands groupes biochimiques des composés organiques de notre alimentation. Ils ont une grande importance dans la constitution de l'organisme. Quantitativement, ils constituent les 50 % des substances organiques de l'animal, qualitativement, ils satisfont le besoin vital d'azote de cet organisme et par leur structure propre constituent un des éléments de la spécificité des tissus de chaque espèce.

Ils assurent un double rôle : rôle énergétique par les éléments constituant le groupe non azoté, rôle plastique par la réparation des tissus usés et par leur utilisation pour la formation de nouveaux tissus pendant la croissance.

Leur métabolisme est complexe, comportant un grand nombre d'étapes intermédiaires.

1° Rappel chimique

On a donné le nom d'albuminoïdes, puis de protéiques, puis de protides à une série de substances azotées plus ou moins analogues au blanc d'œuf.

Principaux caractères. — Ce sont des substances azotées dont le poids moléculaire est énorme allant de 3.000 à 20.000. Leur état physique est celui des colloïdes cristallisables. Elles donnent de multiples réactions colorées; réaction du Biuret, réaction Xanthoprotéique, réaction de Millon, et des réactions de précipitation par la chaleur, les acides, les bases, etc...

Les protides se divisent en :

- a) Monopeptides ;
- b) Polypeptides ;
- c) Protéides.

- 1. Holoprotéides (Albumine-globuline).
- 2. Hétéroprotéides (Nucléoprotéines, Phosphoprotéines (caséine), Glucidoprotéines (mucine), Chromoprotéines, Lipidoprotéines).

Leur constitution a été mise en évidence soit par démolition par hydrolyse, soit par synthèse suivant les méthodes de Fischer.

L'hydrolyse a été successivement réalisée par Braconnot (1820), Proust (1818), Schutzenberger (1888), Kossel, Kuhne et Cole, enfin par Hugounencq et Morel (1907), les travaux ont montré que les produits de dislocation arrivent à la formule :



où R est un radical organique quelconque aliphatique ou cyclique.

Par synthèse Fischer est arrivé à retrouver les polypeptides.

Les protides correspondent à un mode d'enchaînement peptidique ou dicétopipérazique.

Il semble que le substratum chimique de la spécificité soit les amino-acides.

2° Etape digestive

« La digestion est un broyage moléculaire » a dit Hugounencq. Elle dissocie les albumines spécifiques ingérées.

Les facteurs de la digestion des protides sont les ferments protéolytiques : pepsine, gastrique, trypsine pancréatique activée par l'entérokinase intestinale, erepsine intestinale. Cette digestion commence donc dans l'estomac mais se fait dans l'intestin.

L'absorption se fait dans le grêle (Voit et Bauer).

Sous quelle forme se fait cette absorption ?

Classiquement, sous forme d'acide aminé. (Abderhalden, vividiffusion de Abel, dosages de Delaunay). Mais en 1926, Heden, Cristol et Puech montrent qu'il y a également passage de polypeptides dans la veine porte au moment de la digestion.

Le sang de la veine porte conduit ainsi acides aminés et polypeptides au foie où la transformation essentielle va avoir lieu.

3° Etape hépatique

1. *Le foie retient des amino-acides* : Ceci est prouvé histologiquement par Policard et Noël qui constatent que les cellules hépatiques de souris nourries avec du blanc d'œuf contiennent des plastes, substratum d'amino-acides.

Expérimentalement, on constate que les peptones dosées dans la veine porte ne se retrouvent pas intégralement dans les veines sus-hépatiques, que la perfusion du foie par un liquide riche en peptone conduit à la même constatation et que le dosage des acides aminés dans la veine porte ou une veine quelconque montre un gros excédent dans la veine porte (Van Slyke).

2. *Le foie restitue des amino-acides* : Ce fait est la conséquence de l'autolyse aseptique (Delaunay). Par là le foie se comporte pour les protides comme pour les hydrates de carbone.

3. *Le foie fabrique de l'urée* : C'est là sa fonction capitale dans ce métabolisme, nous le verrons en détail dans l'étude du catabolisme des protides.

4° Etape tissulaire

C'est là la raison d'être du métabolisme des protides. Elle est marquée par un double processus :

1. *Histolyse* : Elle est mise en évidence par le fait que l'animal mis au jeûne protidique excrète de l'azo-

te dans les urines, azote qui ne peut être emprunté qu'aux tissus de l'organisme. C'est une opération anéarobie (Gautier) réalisée par des ferments, ferments digestifs puis aminase. Elle aboutit à la formation d'acides aminés, acides gras, d'ammoniaque, de fragments divers : urée, créatine, corps puriques, déchets sulfurés, corps aromatiques.

Ces fragments et ces déchets seront soit éliminés tels quels, soit remaniés au cours d'une nouvelle intervention catabolique du foie, par *un retour hépatique* indispensable.

2. *Histopoïèse* : Chez l'individu normal elle se modèle exactement sur l'histolyse. La notion d'équilibre azoté étant une grande loi de la nutrition.

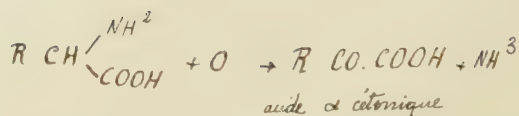
5° Catabolisme

D'après ce que nous venons de voir nous comprendrons facilement que cette opération porte sur deux catégories d'acides aminés : ceux fournis par l'absorption intestinale, ceux fournis par l'autolyse endogène, ou venant au foie par un retour hépatique après l'étape tissulaire.

La plus grande part de ce catabolisme revient au foie.

a) *La désamination.*

Elle consiste en la séparation des amino-acides en deux groupes, l'un azoté et ammoniacal, l'autre hydrocarboné cétonique, suivant la réaction générale.



La démonstration de la désamination est facile. Abderhalden, Grejen et Lenden injectent de l'alanine dans la jugulaire d'un chien. On en retrouve une très petite quantité dans l'urine. Si l'on fait l'expérience sur un chien porteur d'une fistule d'Eck, l'excrétion est au contraire considérable. De même dans certains états pathologiques où le foie est touché, l'acide homogentisinique passe dans l'urine et lui confère la propriété de réduire la liqueur de Fehling. Si on abandonne l'urine après l'avoir alcalinisée, on la voit brunir rapidement. Cette transformation caractéristique décrite par Bâdecker en 1859 serait due au passage de ce qu'il appela « alcaptone » d'où le nom d'alcaptonurie donné au trouble pathologique.

Classiquement, la désamination est une simple réaction d'oxydation dont tous les tissus sont capables. Mais seul en pratique le foie importe par sa très grande puissance d'oxydation. Les expériences d'Abderhalden en sont la preuve.

Des travaux récents sont venus préciser le rôle du foie et du rein dans la désamination.

1. Nash et Bénédicte en 1921 constatent que l'ammoniaque est fabriqué par le rein. Ils dosent comparativement NH^3 dans le sang veineux et le sang artériel du rein et constatent que le sang veineux en contient beaucoup plus.

2. Les recherches de Krebs en 1931 portent sur

des fragments de tissus en coupes très minces de quelques dixièmes de millimètres. Il les met dans du liquide physiologique auquel il ajoute de l'alanine, puis il pratique des micro-dosages colorimétriques. Krebs constate que deux tissus désaminent activement: le foie et le rein. Le rein désamine six fois plus que le foie par gramme de tissus. Mais la masse de tissu hépatique étant très supérieure à celle du rein, le rôle du foie reste primordial.

Cette désamination n'est pas une oxydation respiratoire. Elle est indépendante des mouvements respiratoires, l'arrêt de la respiration ne l'arrête pas. Elle est indépendante de la structure cellulaire: le tissu rénal broyé conserve son potentiel de désamination. Elle est le résultat de l'action d'une diastase soluble: la désamino-oxydase de Krebs.

b) *Sort du céto-acide:*

Ce sort est triple:

1° Il peut être brûlé par oxydation hépatique jusqu'à la formation de CO^2 et H^2O .

2° Il peut subir la sulfo-conjugaison au niveau du foie.

3° Il peut être transformé en glucides: la preuve en est fournie par Cl. Bernard qui analyse le poids d'un chien soumis à une alimentation exclusivement carnée. L'objection de Pfluger, suivant laquelle il s'agirait de glycogène obtenu à partir de glycoprotéines ne tient pas devant le fait que le glyocolle, que l'alanine donnent du glucose.

c) *Sort du groupement NH^3 .*

Il aboutit à la *formation de l'urée*. Celle-ci a été

découverte en 1773 par Rouelle le jeune dans l'urine, plus exactement dans un extrait savonneux de l'urine. Son isolement à l'état de pureté a été fait en 1803 par Fourcroy et Vauquelin. En 1828, Wöhler réalisa sa synthèse en soumettant à la chaleur le cyanate d'ammoniaque. Ce fut la première synthèse obtenue en dehors des phénomènes de la vie et par le seul jeu des forces chimiques.

La formation de l'urée pose un double problème : En quel lieu de l'organisme est-elle formée et à partir de quels éléments ?

1° LIEU DE L'URÉOPOÏÈSE.

a) *L'intervention du foie* est démontrée par de multiples expériences :

Meissner en 1866 avait déjà constaté la présence d'urée dans le foie alors qu'il n'y en avait pas dans les muscles, les poumons. Le foie contient plus d'urée qu'il n'y en a dans le sang.

De Cyon dose l'urée de la veine porte et des veines sus-hépatiques et constate qu'il y a plus d'urée dans le sang qui sort du foie que dans celui qui y rentre.

De plus, réalisant une circulation artificielle à travers le foie avec du sang incoagulable, il constate son enrichissement progressif en urée.

Schröder réalise une circulation artificielle avec du sang additionné de substances supposées être génératrices d'urée. Après passage dans le foie on constate la présence d'une quantité d'urée correspondante.

Les effets de l'ablation partielle du foie viennent confirmer encore cette expérience.

Si l'on enlève des portions plus ou moins considérables du foie chez le chien où les lobes ont une disposition pédiculée, on voit l'urée diminuer en fonction de l'importance des parties enlevées (Meister).

La fistule d'Eck avec ligature de l'artère hépatique provoque une augmentation de l'ammoniaque et une diminution de l'urée excrétée (Wencki et Pawlow).

L'ablation totale du foie a été réalisée par Mann et Magath en 1923. Cette extirpation se fait en trois temps : établissement d'une fistule d'Eck, ligature de la veine porte au ras du foie (un mois après le premier temps), ligature de l'artère hépatique et de la veine cave au ras du diaphragme. La survie maxima est de 11 heures. Le taux de l'ammoniaque s'élève et représente alors la moitié de l'azoturie totale.

Enfin Chassevant et Richet (1897) démontrent l'augmentation « post mortem » de l'urée dans le foie. Ils tuent un chien par hémorragie et réalisent le lavage du foie suivant la technique de Cl. Bernard. Un fragment de foie prélevé contient 0,25 ‰ d'urée. Un fragment mis à l'étuve pendant 4 heures contient 0,8 ‰ d'urée. Ce fait est confirmé récemment par Fusse et Renschelmann. Analysant le contenu en urée d'un fragment de foie avant et après autolyse hépatique en milieu chloroformé ils constatent que la teneur en urée est ainsi multipliée par 4 ou par 6.

b) *L'uréopoièse est-elle exclusivement hépatique ?*
Il semble bien que non. En effet Pawlow et Wencki

il y a apparition d'urée dans le sang (Garnier). Le carbonate d'ammoniaque augmente après établissement d'une fistule d'Eck. Il est responsable des accidents toxiques que l'on observe chez des animaux ainsi opérés. Son injection fait apparaître des troubles toxiques chez les mêmes sujets (Wencki et Pawlow).

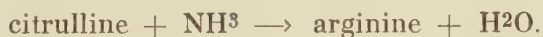
3° *Les travaux de Krebs et Hensleit* (1932) sont venus jeter un jour nouveau sur la formation de l'urée. Ils utilisent des coupes fines de fragments hépatiques, les plongent dans du sérum physiologique additionné de 120 mg. d' NH_4 au litre (sous forme de NH_4Cl) et ils constatent un enrichissement considérable des tissus en urée (dosage par la méthode à l'uréase).

Selon eux, il y aurait déclenchement des réactions suivantes :

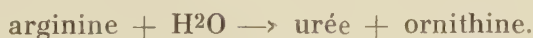
a) Réaction d'addition et de déshydratation :



b) Réaction d'addition et de déshydratation nouvelle:



c) Réaction d'hydrolyse diastasique :



La démonstration de la théorie de Krebs et Hensleit repose sur les faits suivants :

1° L'ammoniaque agit comme produit spécifique dans la formation de l'urée ;

2° L'uréopoièse entraîne l'intervention d'une diastase, l'arginase de Kossel et Dakin. Cette substance

se trouve en très grande abondance dans le foie et ne peut agir que sur l'organisme ;

3° Le rôle de l'ornithine comme catalyseur est prouvé par le fait suivant :

a) Si l'on ajoute du NH^4 au liquide de perfusion, il ne se passe rien ;

b) Si l'on ajoute du NH^4 et de l'ornithine, il y a formation d'urée ;

c) Le taux de l'ornithine ne baisse pas après la réaction.

4° Le rôle de la citrulline (V. Koga et S. Odaki, 1914) est net : Si l'on ajoute au liquide de perfusion de l'ammoniaque et de la citrulline, l'urée se forme encore plus vite et est formée moitié aux dépens de la citrulline, moitié aux dépens de la solution d'ammoniaque.

5° Signalons pour être complet deux mécanismes d'uréopoièse décrit par Fosse et par Bechamp et Hoffmeister :

Pour Fosse un mélange de sulfate de NH^4 et de glucide, oxydé par du permanganate de potasse donne de l'urée.

Pour Hoffmeister et Béchamp (1866) il peut y avoir production d'urée par oxydation directe des protéides en présence de permanganate.

6° Enfin l'acide urique peut être une source d'urée suivant le cycle suivant :

acide urique + O + H^2O = alloxane + urée,

alloxane + O = acide parabanique + CO^2 ,

acide parabanique + H^2O = acide oxalurique,

acide oxalurique + H^2O = acide oxalique + urée.

6° Etape urinaire

Ainsi formée l'urée produit de déchet azoté essentiel des protides arrive au rein. Celui-ci joue alors le rôle d'organe excréteur et l'élimine. L'urée est une substance sans seuil et son élimination tend à devenir totale chez le sujet sain.

7° Autres termes du métabolisme protéidique

Nous avons vu que la formation de l'urée par la désamination des acides aminés peut avoir lieu à partir des acides aminés provenant du métabolisme exogène et de ceux provenant du métabolisme endogène. A côté de l'urée existent aussi des corps provenant uniquement du métabolisme endogène, ce sont la créatinine et la créatine, les déchets sulfurés.

A) *Créatinine et créatine :*

La créatinine dérive par hydrolyse de la créatine, dérivée elle-même de la guanidine (c'est l'acide méthyl-guanidique acétique).

Le taux d'excrétion de la créatinine est sensiblement constant en 24 heures, environ 1,59 à 2 gr. Il est indépendant de l'alimentation.

Selon Folin, la créatinine est la mesure du tissu normal total, du protoplasme actif et surtout de la masse musculaire, elle reflète le métabolisme basal. Elle dépend de la valeur du tissu musculaire.

La créatine n'existe pas normalement dans l'urine. Elle serait un dérivé de l'arginine par décarboxylation, désamination, oxydation qui donnent l'acide guanidino-butyrique puis guanidino-acétique qui en se méthylant donne la créatine.

B) Déchets sulfurés :

Ils existent dans l'urine sous trois formes: 1° composés sulfatés minéraux de sodium, d'ammonium, de calcium. 2° composés où l'ion SO_4 est dissimulé mais peut apparaître par hydrolyse tels les sulfo-conjugués. 3° sulfates neutres.

Les sulfates minéraux dérivent du métabolisme minéral de l'organisme et du métabolisme exogène des protéides (Folin).

Le soufre conjugué est le reflet des putréfactions intestinales.

Le soufre neutre est le témoin du métabolisme azoté endogène. Folin montre que 120 gr. de protéides alimentaires nous avons 0,18 gr. de soufre neutre et qu'avec 20 gr. de protéides nous trouvons 0,20 gr. de soufre neutre. Il dérive de la cystine tissulaire dont le soufre ne passe pas par le foie et n'est pas oxydé par lui.

CONCLUSIONS.

Laissant de côté le rôle et la valeur énergétique et bio-nutritive du métabolisme des protéides, nous voyons après cette étude physiologique, que celui-ci se compose en quatre points différents : dans l'intes-

tin, dans les tissus, dans le foie, dans le rein. Le sang sert de vecteur.

L'étape intestinale une fois franchie et les acides aminés une fois absorbés, on conçoit que ce métabolisme peut être troublé par une série de facteurs : tissulaires, hépatiques et rénaux.

Les troubles hépatiques pourront entraver l'uréopoièse et conduire à des modifications dans les rapports entre l'azote uréique et l'azote résiduel ou l'azote total.

Les troubles rénaux enfin pourront retentir soit sur la fonction endocrine du rein et sur la formation d'ammoniaque, soit et surtout sur l'excrétion de l'urée.

Les maladies infectieuses pouvant léser soit le métabolisme tissulaire, soit le fonctionnement hépatique, soit le fonctionnement rénal, on conçoit finalement qu'elles amèneront des troubles du métabolisme des protéiques, troubles dont nous allons voir l'importance par les différents examens de laboratoire proposés à la clinique.

LES METHODES D'EXPLORATION FONCTIONNELLE DE LA FORMULE AZOTEE NON PROTEIQUE

Le métabolisme azoté non protéique est un complexe où interviennent et se pénètrent une série de facteurs. L'exploration fonctionnelle est délicate et conduit à multiplier les techniques de laboratoire qui, séparément, ne peuvent renseigner que sur une fraction de ce métabolisme.

Historique

Koranyi, en 1898, étudie le point cryoscopique du sérum sanguin et met en évidence un abaissement plus marqué du point de congélation chez le néphrétique que chez le sujet normal.

Bright décrit les accidents cardiaques, respiratoires, nerveux qui accompagnent les maladies des reins.

Christison découvre des taux élevés d'urée dans le sang de tels malades et Wilson impute les accidents à l'urée, d'où le terme d'*Urémie* dû à Piorry, qui groupe ainsi les accidents toxiques de l'insuffisance rénale et le mécanisme de leur production.

Bien vite ce terme d'*Urémie* est dépossédé de son sens chimique (Bouchard) ne garde que sa signification clinique.

Widal, dissociant le tableau clinique de la néphrite chronique, décrit différents syndromes parmi lesquels « l'azotémie » résume les incidents imputables à la rétention azotée. La meilleure mesure pratique de cette azotémie est le dosage de l'urée sanguine.

A la suite de Strauss, l'azote non protéique du sérum sanguin (le Restickstoff, des Allemands, à ne pas confondre avec l'azote résiduel ou azote non uréique des auteurs français) est encore recherché systématiquement dans les pays de langue allemande.

Dans les pays de langue anglaise, on ajoute à ces déterminations, celle de l'acide urique, de la créatinine à la suite des travaux de Folin, Myers, Van Slyke, Bénédict.

L'urée et son interprétation

Widal édifie un syndrome lié à la rétention de l'urée : c'est le syndrome azotémique. Il constata que le chiffre d'urée sanguine permet d'établir un pronostic du mal de Bright : plus le chiffre est élevé, plus la mort s'annonce proche. Widal établit avec Javal des règles très simples : une azotémie entre 1 et 2 gr. indique la mort dans un délai de deux ans au maximum, une azotémie au-dessus de 3 gr. est l'indice d'une mort proche, l'organisme ne saurait tolérer en aucun cas des doses supérieures à 5 gr.

Ces règles de Widal sont à l'origine de multiples controverses, certains auteurs les ayant trouvées en défaut. Cela provient souvent d'une fausse interpréta-

tion de ces règles qui ne sont valables que pour les néphrites chroniques et non pour les poussées aiguës d'azotémie.

Dès 1911, Widal met en garde contre l'interprétation erronée du taux d'urée « fortuit » et dit : « Il est indispensable de comparer la teneur du sang en urée avec la quantité approximative d'albumine ingérée. Un taux fortuit d'urée supérieur à 1 gr. retrouvé au cours de deux examens au moins peut seul être un témoin fidèle de l'insuffisance rénale. Il faut remarquer toutefois que la plupart des auteurs dosaient l'urée par l'hypobromite et par conséquent une grosse partie de l'azote résiduel.

Une grosse difficulté était l'interprétation des doses d'urée inférieures à 1 gr. Widal et André Weill, puis Pasteur-Valléry-Radot décrivent les « azotémies d'alarme, azotémies initiales », qui n'évoluent pas nécessairement vers une accentuation de la rétention uréique.

Castaigne et Chaumerliac montrent la fréquence des azotémies extra-rénales. L'urée retenue est sous la dépendance de l'insuffisance rénale, mais aussi de la quantité de substances azotées ingérées et également de la plus ou moins grande désassimilation des tissus protéiques de l'organisme et d'une baisse de la diurèse, pouvant être due à des causes extra-rénales.

Pasteur-Valléry-Radot et son élève Porge pensent que « l'azotémie ne permet pas, sans être interprétée, d'affirmer qu'une lésion rénale est en cause, de même qu'une urée sanguine normale ou sub-normale,

peut co-exister avec un fonctionnement insuffisant des reins ».

Lorsque le taux fortuit d'urée du sang est inférieur à 1 gr. pour 1.000, l'état fonctionnel du rein peut seul être précisé, soit par des conditions déterminées d'apports alimentaires azotés, soit par l'application de procédés cliniques comparant l'urée du sang à celle de l'urine : en particulier la constante Uréo-sécrétoire d'Ambard reconnue comme assez délicate à interpréter dans certains cas d'oligurie; le rapport hémato-urinaire de Jules Cottet, le test de Van Slyke qui définit le coefficient de « dépuración sanguine ».

Une question qui se pose est celle de savoir si l'urée, à elle seule, est à l'origine des accidents toxiques des azotémies aiguës. Widal après avoir montré l'intérêt que présente le dosage de l'urée, prend soin de ne pas attribuer un rôle actif à l'urée dans la production des accidents urémiques, l'urée est le témoin de l'intoxication et en mesure le degré. Ceci rejoint la conception de beaucoup de biologistes : Frerichs, Treitz, Cl. Bernard, Feltz, Rether, Bouchard qui affirmaient que l'urée était le produit le moins toxique de l'élimination azotée.

L'azote total non protéique

On a cherché à expliquer les accidents toxiques de l'urémie, en incriminant l'azote total non protéique et les variations des rapports de l'azote de l'urée à l'azote total dans le sang et dans les urines.

Strauss, à la suite de Hohlweg, préconisa la recherche systématique de l'azote total non protéique, comme élément de pronostic au cours des néphrites. Son élévation au dessus de 1 gr. 50 va de pair avec un pronostic fâcheux. Mais :

1° l'azote total non protéique est lié à l'apport azoté alimentaire ;

2° il est constitué par l'azote uréique et par l'azote résiduel, deux facteurs qui peuvent avoir leurs variations propres, indépendantes souvent les unes des autres.

L'azote total non protéique ne peut être considéré comme un test sûr du déséquilibre azoté, et sa valeur pronostic est trop imprécise pour être retenue.

Le coefficient azoturique du sérum.

J. Courmont, Boulud, Savy, Blanc-Perducet et Gaté, puis A. Morel et G. Mouriquand étudièrent la valeur du coefficient azoturique dans l'insuffisance hépatique. Morel et Mouriquand montrèrent que ce coefficient est fortement abaissé dans ce cas : de 0,70 à 0,80 à l'état normal il peut s'abaisser à 0,50 et même 0,33. Une telle variation peut avoir de la valeur pour affirmer une insuffisance hépatique, mais la coexistence si fréquente d'un trouble de l'élimination de l'urée par le rein peut masquer entièrement cette modification. F. Widai et Ronchèse ont vu en effet ce rapport s'élever à 0,90-0,95 chez les azotémiques.

Javal montra toutes les difficultés de l'interprétation de ce coefficient qui ne saurait représenter un test sûr, ni de l'insuffisance hépatique, ni de l'insuffisance rénale.

Brodin, enfin, montra que le coefficient azoturique varie dans une très large mesure avec l'apport alimentaire azoté, et s'attacha plus particulièrement à la détermination de l'azote résiduel, différence entre l'azote total non protéique et l'azote uréique.

L'azote résiduel

Cette fraction azotée représente environ 40 % de l'azote total non protéique.

Si on peut affirmer que le taux de l'azote résiduel s'élève dans les grandes insuffisances hépatiques, comme l'a découvert P. Brodin; Dans les petites insuffisances, cette élévation n'est pas constante, et fait même défaut.

C'est Chabanier et plusieurs de ses collaborateurs qui préconisèrent l'étude systématique de l'azote résiduel dans les poussées aiguës d'azotémie pour y chercher un pronostic que les règles de Widai étaient incapables souvent de fournir dans ce cas.

Chabanier montra qu'il n'y a pas parallélisme entre cet azote résiduel et le taux de l'azote uréique, mais qu'il existe une différence importante entre ces deux facteurs, lorsque la poussée d'urémie, s'accompagne ou non de grande intoxication.

Carnot, Girard et Mlle Moissonnier ont insisté sur le fait que la mort peut survenir au cours d'une azotémie, sans élévation notable du taux de l'azote résiduel. Ils en concluent que, si la constatation d'un gros chiffre d'azote résiduel permet en général de porter

un pronostic fatal à brève échéance, ceci n'a rien d'absolu et la mort peut survenir en dehors de cette constatation.

Achard, Laudat, pensent que l'azote résiduel ne peut aider à l'établissement du pronostic, l'élévation n'étant pas constante au cours des azotémies aiguës avec des signes de grande intoxication.

L'incertitude des résultats, les difficultés d'interprétation du taux de l'azote résiduel, ont orienté la question dans une autre voie : vers des essais de démembrements de cet azote résiduel.

Essais de démembrement de l'azote résiduel

On reproche surtout à l'azote résiduel d'être une « étiquette » englobant une série de substances azotées, dont bien peu furent dénombrées et un très petit nombre étudiées.

D'après Grigaut la composition de l'azote résiduel peut se résumer ainsi :

	en gr. ‰
Acides aminés	0,04
Ammoniaque.	0,02
Créatine et créatinine.....	0,02
Acide urique.....	0,016
Indosé.	0,014
	0,110

Il comprend en outre un ensemble de substances mal définies (indosé) acides protéiques (peu différents des polypeptides d'Abderhalden), des bases xanthiques (Lambling, Précis de biochimie).

Parmi les composants de l'azote résiduel les mieux connus, il faut signaler l'acide urique, la créatinine, les polypeptides, enfin l'indican.

ACIDE URIQUE.

Pour Myers, en cas de néphrite chronique provoquant une diminution graduelle de la perméabilité rénale, c'est l'acide urique qui semble s'accumuler le premier dans le sang, tandis que le taux d'urée et celui de la créatine demeurent normaux. Avec Chauffard, Brodin et Grigaut, cet auteur interprète une élévation de l'acide urique comme une première résistance du rein au passage des déchets azotés.

Mais il est souvent impossible de faire la part de l'acide urique retenue par suite de l'imperméabilité rénale et de l'acide demeuré en circulation par suite d'une transformation incomplète de certaines substances azotées.

Chabanier adopte comme conclusion à ses recherches, qu'une hyperuricémie ne peut être tenue, contrairement à l'opinion des auteurs américains, comme un test sûr de l'insuffisance rénale, mais qu'elle n'en garde pas moins sa valeur pronostique.

CRÉATININE.

Si la rétention urique est précoce, la créatinine semble avoir une rétention beaucoup plus tardive. Myers,

Lough, ont insisté sur le pronostic fatal qu'il faut faire dans les cas où la créatinémie s'élève au-dessus de 0 gr. 05 ‰. Cristol pense que le dosage de la créatinine s'impose toutes les fois qu'une rétention uréique faible est en désaccord avec la gravité des symptômes toxiques.

INDICAN.

Obermayer et Poffer ont les premiers soutenu que l'indicanémie va de pair avec l'urémie. Tschertkoff propose une méthode qui ne met en évidence que des doses élevées d'indican. Rosenberg confirme les résultats précédents, en affirmant qu'une élévation de l'indican, permet de porter un mauvais pronostic, alors que le chiffre de l'urée du sang n'autorise pas à se prononcer. Dans un récent article sur la valeur de l'indoxylémie, Pasteur-Valléry-Radot et Claisse (*Presse Médicale*, 4 juin 1941), concluent que « l'élévation de l'indoxyle dans le sang est un signe de grande valeur, indiquant un trouble profond du fonctionnement rénal, ordinairement satellite de la rétention azotée, et permettant dans certains cas, de préciser un pronostic ».

Thiers avait noté la fixité remarquable du taux d'indoxyle par rapport à des taux très variables de l'azotémie.

POLYPEPTIDES.

Puech et Cristol déterminent ce que Chabanier appelle « le plus haut de l'azote résiduel ». Il est consti-

tué par l'azote polypeptidique, stade peu avancé de la désintégration des substances protéiques. Ils évaluent l'azote des polypeptides par différence entre la teneur en azote du filtrat de défécation trichloracétique et l'azote du filtrat phosphotungstique.

Dans les insuffisances rénales, cette différence présente une valeur très inégale selon l'aspect du syndrome clinique; le comportement de l'azote polypeptidique se superpose dans l'ensemble à celui de l'azote résiduel, tout en étant un témoin plus fidèle de l'évolution de la néphrite.

J. Looney, dans une observation très complète, donne les variations des principaux constituants connus de l'azote résiduel au cours d'une néphrite aiguë due au bichlorure de mercure. Il note particulièrement l'élévation de la fraction azotée non déterminée.

CONCLUSION.

Les difficultés de l'analyse et de l'interprétation des différents constituants de l'azote résiduel, nous amènent à penser que l'azote résiduel, bien que témoin assez imparfait des troubles du métabolisme azoté possède une valeur indéniable et mérite d'être retenu.

Les travaux de Clogne et Couinard jettent un jour nouveau sur cette question de l'azote résiduel. Ils notent, en effet, au cours de certaines infections puerpérales, où le foie et le rein associent leurs altérations, une augmentation d'azote résiduel.

L'azote résiduel est pratiquement indépendant de l'alimentation et de l'apport azoté exogène. C'est un excellent témoin « de l'état du métabolisme azoté interne ». Ses modifications sont la conséquence de troubles physio-pathologiques associés, résultant d'atteintes viscérales multiples, comme c'est le cas dans la diphtérie maligne. Son élévation dans ce cas particulier, dont l'importance a été signalée par Prochawska, présente un grand intérêt surtout dans l'interprétation de taux subnormaux d'urée sanguine sur lesquels le pronostic ne peut s'appuyer sur la loi formulée par Chalker.

CHAPITRE III

RECHERCHES PERSONNELLES

Technique personnelle de détermination de l'azote résiduel

L'étude de l'azote résiduel a soulevé de nombreuses discussions au sujet de son interprétation. Ceci provient surtout du manque de cohésion des techniques employées à sa détermination.

L'azote résiduel est par définition, la différence entre l'azote total non protéique et l'azote uréique exprimés en grs, du sérum sanguin; c'est donc un dosage par reste qui n'a de valeur que par la rigueur des deux méthodes mises en œuvre.

La détermination de l'azote total non protéique exige dans un premier temps l'élimination des albumines. Des différents réactifs déféquants employés, tous ne donnent pas des résultats comparables :

La méthode de défécation de Moog à l'acide trichloracétique est la plus employée, encore que la con-

centration du réactif influe sensiblement sur les résultats; en particulier la comparaison des diverses défécations par l'acide trichloracétique (Cristol et Guillaumin) montrent certaines différences suivant la dilution adoptée pour le sérum mis en œuvre.

L'acide phosphotungstique élimine une partie de l'azote résiduel : la fraction polypeptidique.

La désalbumination au métaphosphate de soude à 20 % employée par Grigaut donne des chiffres qui semblent s'écarter des résultats précédents. (Rob. Wodon. *C. R. S. Biol.* I, p. 740, 1922).

Nous avons pensé simplifier et rendre cohérentes les techniques de détermination de l'azote résiduel en employant comme réactif déféquant le réactif mercurique de Fosse tel qu'il est utilisé pour le dosage de l'urée par le xanthidrol.

Nous apportons ci-dessous les résultats d'un certain nombre de dosages comparatifs effectués sur divers sérums humains et animaux (cobayes). Ces résultats normaux et anormaux nous permettent de considérer les écarts entre l'azote des filtrats trichloracétiques et l'azote des filtrats mercuriques comme très faibles ou même négligeables.

Le dosage de l'azote dans les filtrats de désalbumination sanguine est maintenant classique : c'est un microdosage de l'azote par la méthode de minéralisation de Kjeldahl (avec les modifications apportées par Boivin) suivie de la distillation de l'ammoniaque formée grâce à l'appareil de Parnas et Wagner.

AZOTE TOTAL NON PROTÉIQUE.

*Comparaison entre les résultats fournis
par diverses défécations.*

Défécation par réactif FOSSE du sérum 1/2	Défécation acide trichloracétique du sérum 1/5
0,32	0,31
0,34	0,36
0,22	0,25
0,28	0,32
0,27	0,35
0,22	0,28
0,25	0,31
0,41	0,45
0,31	0,34
0,28	0,35
0,36	0,41
0,46	0,52

« La plupart de ces chiffres sont empruntés à un travail encore inédit de M. DORCHE, qui a bien voulu nous autoriser à les utiliser ».

AZOTE TOTAL NON PROTÉIQUE (en grammes pour 1000).

Sérum	Défécation par réactif FOSSE du sérum 1/2	Défécation acide tri- chloracét. du sérum 1/2	Sérum	Défécation par réactif FOSSE du sérum 1/2	Défécation acide tri- chloracét. du sérum 1/2
Gi...	0,27	0,27	Pe...	0,33	0,33
Bu...	0,25	0,25	Ve...	0,28	0,28
C ₁	0,38	0,35	G ₂ ...	0,38	0,36
C ₂	0,35	0,29	Gu...	0,32	0,32
Pa...	0,48	0,48	Co...	0,42	0,42
Co...	0,28	0,28	Be...	0,25	0,25
C ₃	0,32	0,29	Fo...	0,28	0,28
Ch...	0,33	0,32	T ₂ ...	0,39	0,39
Ba...	0,32	0,32	C ₁₄ ...	1,16	1,16
C ₄	0,40	0,39	Ch...	0,38	0,36
Bu...	0,21	0,20	Gu...	0,31	0,31
C ₇₃	0,51	0,48	C ₁₃	0,55	0,53
C ₇₆	1,04	1,03	C ₁₁	0,22	0,22
Je...	0,32	0,31	Bo...	0,34	0,34
Pi...	0,51	0,48	Ba...	0,22	0,21

Détermination du taux d'urée sanguine

La détermination du taux d'urée sanguine qui va nous servir au calcul de l'azote résiduel, demande une technique très rigoureuse. Beaucoup d'auteurs se sont contentés de doser l'urée par la méthode à l'hypobromite.

Le principe de la méthode à l'hypobromite est entaché d'une erreur fondamentale qui, sans grande importance dans les dosages de clinique courante devient primordiale dans la détermination de l'azote résiduel. En effet :

1° la décomposition de l'urée par l'hypobromite n'est pas intégrale ;

2° d'autres composés tels les sels ammoniacaux (Dorche), l'acide urique, les bases puriques, la créatinine (Mlle Janet), sont décomposés par oxydation hypobromique: le dégagement d'azote qui vient s'ajouter à celui provenant de l'urée est très variable surtout lorsque l'on opère sur le sang d'un azotémique.

Chabanier a noté dans un cas extrême, où l'urée au xanthidrol atteignait 8 gr. 57 ‰, soit 3 gr. 99 pour 1.000 d'azote, 4 gr. 58 pour 1.000 d'azote dégageable par l'hypobromite. L'écart constaté entre les chiffres obtenus par la méthode par hypobromite et par ceux obtenus par la méthode au xanthidrol semblent correspondre qu'imparfaitement à l'azote résiduel. La technique proposée par Carnot, Girard, Moissonnier, ne donne qu'une valeur très approchée de cet azote résiduel.

Seuls, les techniques de détermination de l'urée : soit par l'uréase, soit par le xanthydrol, constituent des techniques de référence. C'est la méthode au xanthydrol que nous avons choisie comme étant la plus simple à mettre en œuvre et la mieux adaptée à la détermination de l'azote résiduel.

Dosage de l'urée par le xanthydrol

Cette méthode repose sur le principe suivant découvert par Fosse en 1907 : au sein de l'alcool absolu et de l'acide acétique, l'urée s'unit au xanthydrol ou diphénopyranol pour donner un corps bien défini cristallisé, la dixanthylurée. Ce corps est à peu près insoluble dans les solvants habituels, son poids moléculaire est exactement sept fois celui de l'urée. Il suffit de recueillir le précipité formé, de le peser après dessiccation, puis de diviser le poids obtenu par 7 pour obtenir la teneur en urée de la prise d'essai. Fosse a défini des conditions de précipitation telles, que seule l'urée est capable d'entrer en combinaison avec le xanthydrol. L. Hugounencq et A. Morel ont montré que cette réaction est absolument spécifique et que le xanthydrol ne saurait en aucun cas précipiter les constituants de l'azote résiduel tels : ammoniaque, acides aminés, acide urique, créatinine.

Mais la pesée de la dixanthylurée exige une prise d'essai de sérum relativement considérable si l'on ne dispose pas d'une micro-balance, on peut la remplacer par le dosage de l'azote contenu dans la dixanthylurée, cet azote correspond à l'azote uréique puisque

le xanthydrol n'en renferme pas : c'est la technique de Boivin. (Boivin. Microdosages de l'urée sanguine. *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1930, p. 701.)

Nous nous sommes heurtés, dans l'application de la méthode de Fosse et de sa variante proposée par Boivin, à une grosse difficulté : d'une part, les grandes variations de solubilité du xanthydrol dans l'alcool méthylique ou dans l'alcool éthylique, d'autre part l'impossibilité de nous procurer un xanthydrol récemment préparé.

Les travaux de Dantec montrent que l'on peut régénérer une solution de xanthydrol préparée depuis assez longtemps, par ébullition en milieu acétique sous réfrigérant à reflux.

Mlles Trautmann et Deviller ont proposé une technique originale qui consiste à précipiter l'urée après défécation trichloracétique par le xanthydrol, en passant en milieu acétique après neutralisation par la potasse. Le liquide de défécation, privé de son urée par le xanthydrol correspond à l'azote résiduel.

La dixanthylurée précipitant à la fois en milieu méthylique et en milieu acétique, nous nous sommes proposés de voir dans quelle mesure on pourrait substituer une solution de xanthydrol dans l'acide acétique pur cristallisable, à la solution méthylique normale de xanthydrol. Pour cela nous nous sommes servis d'une solution ainsi constituée :

xanthydrol : 10 centigr.

acide acétique crist. : 5 cm³,

cette solution se fait par léger chauffage et fournit un

liquide parfaitement clair, légèrement teinté de rose. L'expérimentation ci-après nous a permis de considérer les résultats comme absolument comparables à ceux fournis en employant la solution de xanthydrol dans l'alcool méthylique pur.

Il est à remarquer que, si la solution méthylique de xanthydrol est de mauvaise conservation, nous avons pu obtenir des résultats identiques avec des échantillons de xanthylol acétique extemporanés et des échantillons vieux de quinze jours.

Technique proprement dite

Le sérum sanguin est séparé aussi rapidement que possible après rétraction du caillot. La prise de sang peut être réduite à 10, 15 cm³.

1° *Défécation* :

A 5 cm³ de sérum, on ajoute 5 cm³ du réactif mercurique de Fosse :

Chlorure mercurique : 2 gr. 71,

Iodure de potassium : 7 gr. 20,

Acide acétique crist. : 66 cm³ 6,

Eau distillée : Q. S. pour 100 cm³.

COMPARAISON ENTRE LES RÉSULTATS FOURNIS PAR LE XANTHYDROL NORMAL ET LE XANTHYDROL ACÉTIQUE

Urée en mg. dans la prise d'essai	Xanthydrol acétique	Xanthydrol méthylique	Erreurs %	
			Xanthydrol acétique	Xanthydrol méthylique
1,00	0,96	0,96	4 %	4 %
1,00	0,96	0,96	4 %	4 %
1,00	0,96	0,96	4 %	4 %
1,00	0,99	0,96	1 %	4 %
1,00	0,96		4 %	
0,50	0,48		4 %	
0,50	0,48		4 %	
0,50	0,48		4 %	
0,50	0,48		4 %	
0,25	0,24		4 %	
0,25	0,24		4 %	

EPREUVE DE VIEILLISSEMENT.

	Urée en mg. dans la prise d'essai	Xanthydrol acétique
Solution	1,00	0,96
15 jrs.	1,00	0,96
25 jrs.	1,00	0,90

on centrifuge à grande vitesse : le liquide clair sur-nageant sert à la fois à la détermination de l'azote total non protéique et au dosage de l'urée par le xanthydrol.

2° *Dosage de l'azote total non protéique :*

Nous nous sommes servi de la technique de Folin, modifiée par Boivin, 2 cm³ de produits de désalbumination mercurique sont introduits dans un matras de Kjeldhal avec 0 gr. 30 de mélange minéralisateur de Boivin, et 1 cm³ d'acide sulfurique pur : on chauffe sur un micro-brûleur jusqu'à minéralisation complète, c'est-à-dire obtention d'un liquide bleu clair, le temps de chauffage étant prolongé 10 minutes environ après l'obtention de cette teinte. Après refroidissement, le liquide est décanté quantitativement dans l'appareil distillatoire de Parnas et Wagner.

On procède au déplacement par la soude pure et à l'entraînement de l'ammoniaque qui est recueilli ensuite dans 5 cm³ d'acide chlorhydrique N/50. Cette solution est portée à ébullition pendant quelques mi-

nutes puis elle est filtrée par la soude N/50: soit n le nombre de cm^3 de soude N/50 trouvés, la quantité d'azote non protéique exprimée en grammes par litre sera donnée par la formule :

$$(5 - n) \times 0,28 = N \text{ gr. } \text{‰}$$

3° *Dosage de l'urée :*

1 cm^3 du produit de la désalbumination est introduit dans un tube à centrifuger conique, on lui ajoute 1 cm^3 de xanthidrol acétique spécial à 1/50 : la dixanthylurée précipite très rapidement. La précipitation est complète après deux heures. On centrifuge à grande vitesse, au bout de ce temps et après avoir lavé deux fois le précipité par une solution d'alcool méthylique saturée de dixanthylurée, on le dissout dans 1 cm^3 d'acide sulfurique : la dissolution s'opère facilement grâce à l'élévation de température produite par l'acide sulfurique. Il se développe une belle fluorescence verte.

Le liquide ainsi obtenu est introduit quantitativement dans un matras de Kjeldahl et chauffé sur un micro-brûleur pendant 1/2 heure afin de décomposer la dixanthylurée. Ce chauffage n'a pas besoin d'être très prolongé, ne demande pas l'addition de catalyseur car la dixanthylurée cède facilement son azote. Le liquide d'abord fluorescent prend une teinte brune à la fin du temps de minéralisation, il est alors versé quantitativement dans l'appareil de Parnas et Wagner. On déplace l'ammoniaque par la lessive de soude pure et recueille le distillat sur 5 cm^3 d'acide chlorhydrique N/50.

Ce distillat est porté à l'ébullition pendant quelques minutes puis titré à la soude N/50 : soit N le nombre de cm³ de soude employés, l'azote uréique exprimé en grammes par litre de sérum sanguin est donné par la formule :

$$(5 - N) \times 0,56 = \text{azote uréique en gr. } \text{‰}.$$

L'urée en grammes pour mille s'exprime par la formule :

$$(5 - N) \times 1,2 = \text{urée en gr. } \text{‰}.$$

4° Calcul de l'azote résiduel :

L'azote résiduel est fourni par la différence :

$$\text{N.T.N.P. en gr. p. 1.000} - \text{N. uréique en gr. p. 1,000} = \text{N.R. en gr. p. 1000.}$$

Remarque importante. — Les méthodes employées sont des microméthodes qui demandent beaucoup de soins; on doit veiller particulièrement à la propreté absolue de la verrerie et à l'absence complète d'ammoniaque, soit dans l'eau distillée de lavage, soit dans les différents réactifs.

CONTRÔLE TECHNIQUE

	Azote total non protéique en gr. p. 1.000			Azote résiduel		Ecart
	Défécation FOSSE	Défécation trichlo- racétique	Urée Xanthy.	Technique personnelle	Technique normale	
C.	0,28	0,28	0,33	0,13	0,13	0
C.	0,33	0,32	0,39	0,15	0,14	+ 0,01
B.	0,32	0,32	0,36	0,15	0,15	0
B.	0,21	0,20	0,21	0,11	0,10	+ 0,01
B.	0,22	0,21	0,21	0,12	0,11	+ 0,01

Application clinique de l'azote résiduel

Il importe, avant de donner les résultats de dosages effectués au cours des diverses maladies, d'indiquer les chiffres trouvés dans le sang d'individus normaux.

La multiplicité des techniques mises en œuvre pour la détermination de l'azote résiduel implique des différences assez nettes entre les résultats normaux, qui varient selon les auteurs :

Pour Brodin, l'azote résiduel varie chez le sujet normal dans des limites très étroites : il est égal ou inférieur à 0 gr. 100 en azote pour mille.

Les travaux de Morel et Mouriquand fournissent des résultats comparables. La technique de Grigaut utilise pour le dosage de l'azote non protéique, un procédé par Nesslerisation, qui conduit aussi à des résultats identiques.

Oddo, dans sa thèse, établit la moyenne des chiffres normaux relevés par lui dans différents travaux et trouve 0 gr. 085 d'azote p. 1.000.

Pour Fiessinger ce chiffre est un peu plus élevé : voisin de 0 gr. 15 azote p. 1.000. Pour Chabanier de même il s'élève à 0 gr. 14 ou 0 gr. 15 p. 1.000.

Nos résultats personnels, pour des malades normaux à tous égards, nous portent à penser que le chif-

fre normal d'azote résiduel dans le sérum est voisin de 0,10.‰ pour des sujets soumis à un régime pauvre en matières azotées et dont le métabolisme azoté se rapproche autant que possible du métabolisme diphtérique, résultant d'une diète hydrique prolongée.

Il est à remarquer que le chiffre de 0 gr. 120 semble être la limite la plus haute de l'azote résiduel normal, dans beaucoup de cas nous l'avons trouvé voisin de 0 gr. 05.

LA FORMULE AZOTÉE NON PROTÉIQUE
CHEZ DES SUJETS NORMAUX

Sujets sains	Azote Total non protéique	Azota uréique	Urée	Azote résiduel
B.	0,168	0,112	0,24	0,056
G.	0,224	0,112	0,24	0,112
M.	0,280	0,229	0,48	0,051
R.	0,280	0,169	0,36	0,113
F.	0,25	0,14	0,30	0,11
G.	0,28	0,17	0,36	0,11
R.	0,32	0,20	0,42	0,12
SCH	0,22	0,12	0,27	0,10
V.	0,28	0,18	0,39	0,10
R.	0,27	0,15	0,33	0,12
S.	0,22	0,11	0,24	0,11
D.	0,25	0,17	0,36	0,09
B.	0,28	0,18	0,39	0,10
A.	0,21	0,10	0,21	0,11
	N.T. N.P.			N.R.
Moyennes	0 gr. 252 ‰			0 gr. 09 ‰

Les variations de l'azote résiduel au cours de certains syndromes pathologiques

Brodin a montré l'intérêt de la recherche de l'azote résiduel dans l'exploration de la fonction protéolytique du foie.

Des travaux récents sur l'intoxication urémique, montrent qu'au cours de certaines azotémies on peut observer une élévation notable de l'azote résiduel : cette augmentation n'est ni constante, ni régulière et semble ne posséder que des rapports lointains avec le taux de l'urée du sang. Ces modifications semblent être sous la dépendance de facteurs extra-rénaux (Chabanier) et en particulier de l'insuffisance hépatique : Clogne et Couinard trouvent un accroissement considérable de l'azote résiduel au cours de certaines infections puerpérales où le rein et le foie associent leurs altérations.

Ces faits se rapprochent de ceux observés par Rauthery, Dérot et Molines; par Vague, par Dérot, Piquet; Brodin dans sa thèse écrivait en 1913: « L'azote résiduel est au foie ce que l'azote uréique est au rein, son augmentation dans le sang est fonction d'une lésion hépatique, comme l'augmentation de l'azote uréique, est fonction d'une lésion rénale. » La discus-

sion de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris des 22 et 29 novembre 1935, à la suite de la communication de P. Duval et J.-Ch. Roux, où sont intervenus Rathery, Fiessinger, Brodin et Grigaut, montre que nombre d'auteurs sont d'accord sur la valeur de l'azote résiduel comme test de l'hypofonctionnement du foie.

Nous avons pensé apporter quelques observations complémentaires au sujet de ces variations de l'azote résiduel :

1° au cours de néphrites chroniques, accompagnées ou non d'accidents toxiques;

2° au cours de syndromes hépato-rénaux;

3° enfin, à la suite des travaux de A. Morel et Mouriquand au cours de la typhoïde.

Néphrites chroniques

Les malades examinés présentent tous des syndromes urinaires avec une azotémie assez peu élevée : l'urée du sang variant entre 0 gr. 54 et 1 gr. 05 ‰.

Nous avons comparé les taux d'azote résiduel au cours d'accidents toxiques chez des néphritiques.

A la suite de Chabanier, nous pouvons conclure que l'azote résiduel reste normal au cours des néphrites chroniques sans accident toxique et qu'il s'élève au contraire, au cours d'accidents toxiques : cette élévation bien que minime, peut atteindre dans une de nos observations : 0 gr. 31 ‰.

Syndromes hépato-rénaux

Les taux d'azote résiduel chez deux de nos malades ont été élevés, 0 gr. 25, 0 gr. 49 ‰.

L'azote résiduel dans la typhoïde

A. Morel et Mouriquand ont montré que le taux d'azote non uréique ou azote résiduel, dans le sérum des typhiques a été peu élevé (supérieur à 0.10 ‰ dans 6 cas sur 9, et très élevé dans un cas mortel (0 gr. 65 ‰).

L'étude de la formule azotée dans onze cas de typhoïde nous permet de constater que l'élévation de l'azote résiduel est assez inconstante, sans rapports étroits avec le taux d'urée qui est normal ou même inférieur à la normale dans certains cas :

L'azote résiduel fut trouvé normal dans 4 cas sur 11.

— il fut 4 fois peu élevé,

— et 3 fois élevé (0 gr. 22, 0 gr. 25, 0 gr. 36) chez des convalescents de formes sévères de typhoïde.

★★

A noter : au cours d'accidents graves de néphrite post-scarlatineuse un taux d'azote résiduel normal (0 gr. 10 ‰) en rapport avec un taux d'urée également normal.

NÉPHRITES CHRONIQUES « bien tolérées »

Résultats en grammes pour 1.000.

Noms	Azote Total non protéique	Azote uréique	Urée	Azote résiduel
Font.	0,392	0,280	0,60	0,112
Pro.	0,588	0,476	1,02	0,112
Coi.	0,378	0,324	0,70	0,054
Gui.	0,448	0,308	0,66	0,140
Gai.	0,420	0,280	0,60	0,140
Ber.	0,360	0,260	0,56	0,100
Fon.	0,366	0,251	0,54	0,115

NÉPHRITES CHRONIQUES « avec accidents toxiques »

Pey.	1,316	1,064	2,28	0,252
Re.	0,376	0,196	0,42	0,182
Rey.	0,546	0,229	0,48	0,317
(néph. hypertensive)				

HÉPATO-NÉPHRITES

Nr.	0,966	0,476	1,02	0,490
Br.	0,812	0,560	1,20	0,252

TYPHIQUES

Noms	N. T. N. P.	N. uréique	Urée	N.R.
Bo...	0,252	0,167	0,36	0,085
Gl...	0,364	0,139	0,30	0,225
Mu...	0,210	0,139	0,30	0,071
De...	0,504	0,139	0,30	0,365
N...	0,252	0,139	0,30	0,113
Gue..	0,364	0,112	0,24	0,253
Ra...	0,280	0,112	0,24	0,169
Mat...	0,280	0,112	0,24	0,169
Fa...	0,224	0,112	0,24	0,113
Cl...	0,252	0,083	0,18	0,169
Bil...	0,238	0,056	0,12	0,182

SCARLATINE

Noms	N. T. N. P.	N. uréique	Urée	N.R.
N...	0,336	0,229	0,48	0,107

Etude de la formule azotée non protéique au cours de l'angine diphthérique maligne

L'angine diphthérique maligne est caractérisée localement par la présence de fausses membranes épaisses, grisâtres et étendues, avec une réaction ganglionnaire souvent intense; comportant une intoxication marquée de l'organisme tout entier. Elle entraîne la mort assez fréquemment.

La diphtérie maligne peut présenter des évolutions différentes qui répondent à la classification suivante généralement admise par la plupart des auteurs :

Angines malignes hypertoxiques : au cours desquelles les signes toxiques sont immédiatement au premier plan, ces malades meurent dans les premiers jours de l'infection.

Angines malignes aiguës ou sub-aiguës :

- a) malades qui guérissent;
- b) malades qui meurent au cours d'accidents secondaires;
- c) malades présentant les accidents toxiques tardifs au cours du syndrome du 50^e jour (Mézard).

M. le Professeur Chalier s'est attaché particulièrement, avec son élève Brochier à préciser l'allure clinique et l'évolution de la diphtérie maligne.

Il insiste particulièrement sur la nécessité de l'étude, dès la période d'état, de deux syndromes capitaux :

Syndrome urinaire lié à une atteinte rénale : albuminurie et surtout cylindrurie granuleuse ou granulo-épithéliale.

Syndrome azotémique, témoin indiscutable de gravité de la plus haute importance.

Ces deux syndromes, qui existent souvent de façon discrète au cours des diphtéries malignes curables, prennent une grande valeur au cours des diphtéries malignes aiguës et suraiguës; quelle que soit l'évolution ultérieure, soit vers l'extension laryngo-trachéo-bronchique, la forme hémorragique ou les insuffisances surrénales, cardiaques ou bulbaires.

La coexistence de ces deux syndromes soulève le problème des relations de l'urée avec l'albuminurie, le chiffre de la diurèse, les autres composés azotés du sang. L'étude du métabolisme azoté non protéique et celle de la formule azotée, semblent permettre d'envisager ce problème sous un jour nouveau et de préciser la contribution de chacune des atteintes fonctionnelles qui constituent le tableau clinique de la diphtérie maligne. En réservant à la détermination de chacun des constituants de cette formule azotée sa valeur propre, il est peut-être possible de définir le rôle des différents facteurs du déséquilibre azoté.

Syndrome urinaire

Diurèse. — Il peut exister dans certains cas une oligurie. Lors d'une évolution favorable, on peut voir la diurèse augmenter régulièrement.

Albuminurie. — Elle fait rarement défaut : 95 % des cas selon Lereboullet, Boulanger, Pilet; 42 fois sur 46 cas pour Poinso, 60 % des cas dans les formes curables selon Grenet. Cette albuminurie possède une signification restreinte pour le pronostic et le traitement. Le taux d'albumine semble être tout à fait indépendant de la gravité de l'atteinte rénale. L'albuminurie est presque toujours transitoire et disparaît entre le 30^e et le 40^e jour (Mézaré).

La cytologie urinaire est beaucoup plus importante, la présence de cylindres granuleux ou granulo-épithéliaux est souvent capitale pour le pronostic lorsqu'elle s'associe à une azotémie élevée (Chalier). Les cylindres granuleux sont « la signature tangible de l'atteinte sérieuse du rein » (Chalier, Levrat, Froment et Roman-Monnier).

Excrétion uréique. — R. Labbé insiste sur la persistance de la perméabilité rénale dans la diphtérie maligne et sur l'augmentation de l'excrétion uréique, alors qu'au contraire Lereboullet, Mollon trouvent un taux d'urée urinaire souvent abaissé. Cette question controversée est d'un intérêt capital, car l'excrétion uréique est liée à l'insuffisance du pouvoir de concentration du rein et peut avoir une répercus-

sion sur le taux de l'azotémie. Ceci repose sur la notion de concentration maxima due à L. Ambard et E. Papin; ces auteurs ont montré que la concentration d'urée dans l'urine d'un sujet donné, ne peut dépasser une certaine valeur ou concentration maxima. Cette concentration dépend étroitement de la qualité du parenchyme rénal; voisine de 50 à 55 gr. ‰ lorsque les reins sont normaux, une atteinte du parenchyme rénal peut la faire baisser considérablement.

Lorsque la baisse de diurèse est telle (oligurie relative) que l'élimination totale de l'urée au maximum de concentration devient impossible, la fraction non éliminée de l'urée peut rester dans la circulation et provoquer une augmentation de l'azotémie : c'est l'azotémie de surcroît.

Coefficient de Maillard. — L'étude de l'excrétion uréique nous amène à étudier la somme « azote ammoniacal » et « azote des acides aminés » (procédé Ronchèse), puis le coefficient de Maillard, qui peut être considéré comme la fusion de deux fonctions : l'une de dysdésamination, l'autre d'ammoniogénèse rénale (Berger).

Syndrome azotémique

Ce syndrome fut décrit à la suite des travaux de Chalié et de Brochier et retrouvé dans la majorité des cas de diphtérie maligne (80 %). Ces auteurs ont pu formuler une loi : « Une azotémie dépassant 1 gr. pour mille au cours de deux examens successifs, as-

sociée à une cylindrurie marquée est d'une signification fatale à brève échéance ». Les travaux de Cruchet, Prochawska, Guillemot, Lesné, Andrieux et Passa, Poinso, Grenet apportent avec quelques variantes un appui décisif à cette loi.

L'interprétation de l'azotémie diphtérique a soulevé de nombreuses controverses, quant à ses rapports avec l'insuffisance rénale. Il est nécessaire pour cela de définir les différents facteurs possibles de l'élévation de l'urée sanguine. F. Legueu, L. Ambard et H. Chabanier en 1913 ont défini ces différents facteurs en montrant que « quelles que soient les circonstances pathologiques qui la provoquent, l'élévation du taux d'urée répond au moins à l'un des trois mécanismes suivants :

1° Hyperproduction pathologique d'urée dans l'organisme : c'est le cas de l'urée résultant d'une forte désassimilation tissulaire.

2° Oligurie relative pure, c'est-à-dire l'établissement d'une diurèse qui, quelle que soit sa valeur absolue est insuffisante pour permettre à l'organisme d'éliminer la totalité de l'urée produite.

3° Altération fonctionnelle du rein, c'est-à-dire accidents de néphrite aiguë avec atteinte simultanée du pouvoir sécréteur et du pouvoir de concentration du rein.

Il semble bien que dans la diphtérie maligne, comme au cours des états infectieux, la poussée aiguë d'azotémie est justiciable souvent de l'association de ces trois mécanismes, la prédominance de l'un d'eux peut masquer les désordres produits par les autres.

L'azotémie semblerait donc souvent être le reflet à la fois de troubles d'origine rénale et aussi de troubles d'origine extra-rénale. Une désintégration tissulaire liée à l'innanition, les phénomènes hémolyse, l'imprégnation toxique et la surcharge hépatique peuvent être mis en cause. Il semblerait donc que dans certaines circonstances le rein et le foie peuvent associer leurs atteintes fonctionnelles pour venir compliquer l'interprétation du tableau clinique.

Dans la majorité des cas, l'atteinte rénale est indéniable : elle est sanctionnée par la présence dans les urines d'albumine, de cylindres granuleux, de leucocytes. L'azotémie peut donc être purement rénale.

L'azotémie rénale pure se définit d'après Castaigne (*Journal médical français*, juin 1930) par :

a) une diminution de la concentration maxima de l'urée dans l'urine;

b) une étroite correspondance de cette concentration et de l'évolution de la lésion rénale.

D'autres facteurs peuvent venir s'ajouter et compliquer l'azotémie purement rénale. Grenet définit les divers témoins de leur intervention :

1° Azotémie de surcroît : elle peut se caractériser :

— par une oligurie assez modeste : cette oligurie a été retrouvée chez la majorité de nos malades;

— par une désassimilation tissulaire : amaigrissement considérable des malades. C'est une chose constante et très importante à signaler.

2° Azotémie extra-rénale : elle se caractérise :

— par une concentration maxima normale de l'urée dans l'urine ;

— par une diminution de l'azotémie lors de crises de polyurie;

— l'urine ne renferme pas de cylindre et l'albuminurie est modeste.

Il résulte de cette analyse que la recherche de l'urée sanguine capitale, au point de vue pronostic, doit être complétée, non seulement par la cytologie urinaire, mais aussi par le contrôle de l'excrétion uréique.

Il semble qu'une azotémie de surcroît, une azotémie extra-rénale peuvent s'ajouter à une azotémie purement rénale au cours de l'intoxication massive réalisée par l'infection diphtérique.

L'origine de l'azotémie extra-rénale est discutée :

Lereboullet pense à un retentissement de troubles d'origine surrénale, sur l'azotémie. Chalier a montré la fréquence des accidents d'insuffisance surrénale au cours de la diphtérie maligne.

L'étude du « foie diphtérique » (thèse de Girard) oriente le problème de l'azotémie extra-rénale dans une autre voie : le rôle possible du facteur hépatique au cours des accidents d'azotémie diphtérique.

Le rôle possible du foie au cours de la diphtérie maligne

L'examen histologique du foie chez des sujets morts de diphtérie montre des lésions souvent nettes d'hépatite à la fois interstitielle et parenchymateuse (Girard).

Les travaux de Roux et Yersin, de Poessler et Romberg montrent que la toxine diphtérique possède une action puissante sur l'organisme, à la fois nécrosante et vaso-motrice. Ceci explique les lésions de vasodilatation et les altérations dégénératives qui peuvent se rencontrer au niveau du foie.

L'étude expérimentale de l'action de la toxine diphtérique sur le foie du chien montre que la fonction anti-toxique hépatique ne joue pas dans ce cas et qu'au contraire, la toxine du bacille de Loeffler subit une exaltation de virulence au niveau du foie (Tessier et Guinard, *Archives de Méd. exp.*, 1897, p. 995). Les auteurs ont émis l'hypothèse d'une surcharge fonctionnelle de la cellule hépatique, l'organe ne pouvant jouer son rôle d'arrêt.

L'examen histologique montre parfois d'intenses lésions hépatiques; souvent le syndrome hépatique se perd dans un tableau clinique complexe. En effet, l'ictère grave est tout à fait exceptionnel (1 cas signa-

lé par Cahn), l'ictère simple est également très rare.

L'exploration hépatique montre dans près de la moitié des cas de diphtérie sévère une augmentation de volume du foie qui déborde largement les fausses-côtes, tels les cas signalés dans les observations II et IV.

Les hémorragies fréquentes dans les ictères graves, hémorragies nasales, sous-cutanées, gastriques même. La persistance des points échymotiques au niveau du point d'injection de sérum, sont autant d'éléments cliniques qui permettent d'entrevoir dans certains cas, une altération de la fonction hépatique.

Nous avons enfin pu constater à maintes reprises une sédimentation sanguine avant coagulation.

Girard signale l'hyper-toxicité des urines dans l'état grave de diphtérie et l'interprète comme un témoin de lésion hépatique.

En somme, l'examen clinique fournit peu de renseignements sur l'existence et l'intensité de lésions hépatiques au cours de la diphtérie. « L'imperfection des méthodes sémiologiques ne permettait pas de contrôler l'existence possible de lésions hépatiques » (Girard).

Prochawska a proposé de compléter l'impression clinique par des données biologiques, en étudiant la glycémie et surtout l'azote résiduel.

D'après cet auteur, l'azote résiduel apporte un appoint précieux au pronostic de la diphtérie et « mériterait d'entrer en pratique ».

« Les chiffres extrêmes lors d'évolutions fatales

ont été de l'ordre de 0 gr. 23 à 0,21, s'écartant très sensiblement des taux normaux ».

« Les taux peu élevés ont correspondu à une évolution longue et la guérison ne fut obtenue qu'au prix de doses élevées de sérum » (Prochawska)*.

Nous nous sommes attaché à l'examen systématique de la formule azotée non protéique et plus particulièrement à la recherche de l'azote résiduel dans 16 cas de diphtérie maligne ou diphtérie sévère qui se sont présentés dans le service du Professeur Chailier.

Toutes les fois que cela nous a été possible, nous avons suivi l'évolution de cette formule azotée au cours de la maladie, en complétant par l'examen de l'excrétion uréique, les données fournies par l'analyse du sérum sanguin.

Dans certains cas, nous avons pratiqué la réaction aujourd'hui classique de Takata-Ara. Le coefficient de Maillard nous a paru légèrement élevé dans un certain nombre de cas. Mais surtout, fait qui nous paraît intéressant, dans certaines observations de diphtérie grave tel l'obs. de P. Marie nous l'avons vu s'élever progressivement au fur et à mesure qu'apparaissaient les complications, passant dans ce cas de 3,5 à 8 et à 9,5.

Nous présentons dans les pages suivantes les résultats de nos examens.

* Prochawska emploie pour la détermination de l'azote résiduel une technique complexe (*Biochem. Zeitschr.*, volume CLXIX, p. 161) qui semble donner des résultats normaux sensiblement inférieurs à ceux obtenus par la plupart des auteurs.

OBSERVATIONS

Diphtéries malignes hypertoxiques

OBS. I. — P. . . , 4 ans, entrée le 29 janvier 1941.

Angine diphtérique maligne — syndrome secondaire malin —.

— A noter des ecchymoses à différents stades aux points d'injection de sérum, et une sédimentation des globules avant la coagulation. L'oligurie est très importante à l'entrée, précède une anurie complète.

— Décès le 1^{er} février 1941.

Le foie présente des îlots de nécrose avec vaso-dilatation capillaire généralisée.

— Le rein présente une néphrite épithéliale avec cylindres dans les tubes urinifères.

— Les surrénales sont normales.

SANG					URINES		
N.T. N.P.	N. Urée	Urée	N.R.	Rapp. azo- témique	Volume urinaire	Albumine	Cylin- dres
1.652	1.425	3,06	0,227	0,86	10 cm ³	++	+

Obs. II. — Pu..., 14 ans 1/2.

Diphthérie à forme sévère sans adénopathies marquées, suivie d'un syndrome secondaire malin hypertoxique qui fait l'objet de nos examens.

Observations	SANG						URINES						
	N.T. N.P.	N. urée	Urée	N.R.	Urée hypo.	Rap- port azot.	Takata	Vol.	Urée ‰	Urée 24 h.	Mail.	Album	Cylin.
29/3 Hypertrophie du foie qui déborde de 3 travers de doigts.	1,218	0,588	1,26	0,63		0,48	—	600	28 g. 12	16 g.	2,8	+++	++
31/3					2,15			0,750					
3/4	1,694	0,974	1,73	0,72	2,77	0,57		0,600				+	+
4/4													0

N. R.: élevé (0,63, 0,72), hypertrophie hépatique nette.

Différence appréciable entre l'urée à l'hypobromite et l'urée au xanthidrol.

OBS. III. — Cy..., 20 ans.

Angine diphtérique très étendue, régression par la sérothérapie.

17 avril 1941 — 29 avril 1941.

Décès une semaine plus tard au cours d'accidents évoquant l'insuffisance surrénale.

Dates	SANG						URINES					
	N.T. N.P.	N. urée	Urée	N.R.	Urée hypo.	Rap. azot.	Vo- lume	Urée ‰	Urée 24 h.	Maill.	Al- bum.	Cyl.
(18/4)					0,81		1.100				+	++
(22/4) _i	0,462	0,308	0,66	0,154		0,66	1.500	39	58,5	5,49	++	0
(27/4)	0,434	0,280	0,60	0,154		0,64	1.100	31,25	34,3	6,6	++	0

N. R.: peu élevé, 0,15, sans variations au cours de deux examens.

Diphthéries malignes à évolution lente et difficile

OBS. IV. — Gr. . . , 5 ans 1/2.

Angine diphthérique maligne avec paralysie du voile puis myocardite.

Présente à l'entrée un épistaxis difficile à arrêter, adénopathies bilatérales très importantes. Amélioration à la suite d'une sérothérapie intensive. Gros foie — oligurie — existence d'un bruit de galop.

Observations	SÉRUM						URINES					
	N.T. N.P.	N. urée	Urée	N.R.	Urée hypo.	Rap- port azot.	Vo- lume	Urée ‰	Urée 24 h.	Maill.	Al- bum.	Cylin- dres
21/4. Epistaxis.	0.448	0.392	0.84	0.056		0.87	0.700	11.75	8.19	6.4	+	+
24/4. Phase d'amélioration	0.476	0.280	0.60	0.196			1.300				traces	0
2/5. Paralysie du voile					0.48		0.700				+	0
9/5. Foie débordant					0.54		1.100				++	0
13/5. Tachycardie, bruit de galop.	0.224	0.112	0.24	0.112			1.100				+	0

N. R. : élevé pendant la période de rémission.

Le malade est emmené par sa famille, le 31 mai 1941 ; décès.

ONS. V. — Olga Co..., 11 ans 1/2.

Angine, diphtérie maligne avec adépopathies marquées.

Paralysie du voile du palais et de l'accommodation.

20 décembre 1940 — 23 février 1941.

Observations	SANG							URINES					
	N.T. N.P.	N. urée	Urée	N.R.	Urée hypo.	Rap- port azot.	Takata	Vol.	Urée ‰	Urée 24 h.	Mail.	Album	Cylin.
21/12	0,392	0,167	0,36	0,225		0,60	—	0,900	11,5	10,35	2,1	0	+
6/1	0,280	0,167	0,36	0,113		0,59	—	1,500	9,7	14,5	5,4	0	0
Paralysie du voile. Accomodat.													
25/1	0,280	0,139	0,30	0,141		0,49	—	1,500	16,2	24,00	7,8	0	0
Légère paralysie faciale gauche.													

Guérison.

Taux d'urée faibles, N. R. variable, mais assez élevé 0,23 au début de l'évolution.

Pas d'oligurie nette, pas d'albumine dans les urines.

OBS. V. — Pre...

Angine diphtérique maligne.

Paralysie du voile. Guérison.

Entré le 26 décembre 1940. Sorti le 26 janvier 1941.

SÉRUM							URINES					
	N.T. N.P.	N. urée	Urée	N.R.	Rap. azot.	Ta- kata	Vo- lume	Urée ‰	Urée 24 h.	Mail.	Alb.	Cyl.
30/12	0,378	0,177	0,38	0,201	0,46	—		30,2		5,2	+	+
6/1	0,336	0,112	0,24	0,224	0,30	—	1.100	6,6	7,26	9,1	+	0
25/1	0,252	0,196	0,42	0,056	0,77	—	950	16	15,20	7,9	0	0

Guérison.

Taux d'urée faibles. N. R. assez élevé par rapport à la normale, régression au cours du troisième examen.

OBS. VII. — V. de K..., 31 ans.

Angine diphtérique sévère — fausses membranes à aspect nécrotique — paralysie du voile puis accidents d'insuffisance surrénale. Polynévrite étendue aux membres inférieurs et aux membres supérieurs apparaissant tardivement au 60° jour.

	SÉRUM					URINES					
	N.T. N.P.	N. urée	Urée	N.R.	Rap. azot.	Vo- lume	Urée ‰	Urée 24 h.	Maill.	Alb.	Cyl.
23/3	0,420	0,229	0,48	0,191	0,54	550	56,25	30,9	6,2	++	++
5/4	0,294	0,252	0,54	0,042	0,85						

Amélioration, puis accidents d'insuffisance surrénale. Tension artérielle 7,5 max.
Il n'a pas été fait de prise de sang.

Guérison.

OBS. VIII. — A. Du..., 7 ans.

Angine diphtérique étendue, sévère, avec accidents sériques importants et réaction thermique prolongée.

Observations	SÉRUM						URINES					
	N.T. N.P.	N. urée	Urée	N.R.	Urée hypo.	Rap- port azot.	Vo- lume	Urée ‰	Urée 24 h.	Mail.	Al- bum.	Cylin- dres
15/4. Adénopathie cervicale surtout à droite. 17/4 13/5	0,280	0,112	0,24	0,168	0,40	0,40	0,250	31	11,6	7	+	++
					0,24	0,24	0,375				++	++
												+

Guérison le 22 mai.

OBS. IX. — Lio..., 10 ans 1/2.

Angine diphtérique sévère. Guérison.

Entré le 10 mars 1941 Sorti le 3 avril 1941.

	SÉRUM					URINES					
	N.T. N.P.	N. urée	Urée	N.R.	Rap. azot.	Vo- lume	Urée ‰	Urée 24 h.	Maill.	Alb.	Cyl.
21/3	0,308	0,167	0,36	0,141	0,54		28		9,07	+	+

OBS. X. — Ra..., 4 ans.

Angine diphtérique maligne.

Entrée le 10 avril 1941. Décès le 16 avril 1941.

	SÉRUM					URINES					
	N.T. N.P.	N. urée	Urée	N.R.	Rap. azot.	Vo- lume	Urée ‰	Urée 24 h.	Maill.	Alb.	Cyl.
12/4	0,476	0,336	0,72	0,140	0,70		13,75		7,2	+	+

OBS. XI. — Pel..., 33 ans.

Diphtérie sévère avec polynévrite d'apparition tardive.

A noter une élévation du coefficient de Maillard au moment de l'apparition des paralysies.

	SÉRUM						URINES					
	N.T. N.P.	N. urée	Urée	N.R.	Rap. azot.	Ta- kata	Vo- lume	Urée ‰	Urée 24 h.	Maill.	Al- bum.	Cyl.
30/1	0,280	0,138	0,50	0,142	0,48	—	500	40,6	20,3	3,8	+	

OBS. XII. — Sey . . . , 25 ans.

Angine diphtérique sévère à évolution difficile.
Guérison.

SÉRUM				
N.T.N.P.	N. urée	Urée	N.R.	Rapport azométrique
0,280	0,112	0,24	0,168	0,40
0,280	0,139	0,30	0,141	

Diphthéries malignes à évolution rapidement favorable

OBS. XIII. — Fré..., 7 ans.

Angine diphthérique maligne ; l'enfant entre dans le service avec un coryza muco-purulent non sanglant et des adénopathies importantes.

Le foie n'a jamais été perçu au cours des différents examens.

Entré le 20 décembre 1940. Sorti le 23 février 1941.

	SÉRUM						URINES					
	N.T. N.P.	N. urée	Urée	N.R.	Rap. azot.	Ta- kata	Vo- lume	Urée ‰	Urée 24 h.	Maill.	Al- bum.	Cy
21/12	0,364	0,308	0,66	0,056	0,84	—	500	2,5	1,25	32,2	+	0
5/1	1,196	1,138	0,30	0,058	0,70	+++	1.100	3,6	3,96	31,8	++	0
25/1	0,224	0,167	0,36	0,057	0,74	—	1.200	6,8	8.16	26,8	0	0

Le taux d'urée régresse très vite, l'N. R. en-dessous de la normale, reste fixe. A noter le faible pouvoir concentrateur du rein et l'élévation du coefficient de Maillard (32,2).

OBS. XIV. — Ma...

Angine diphtérique maligne avec évolution immédiate très favorable.

Le taux d'urée reste normal, l'N. reste normal.

L'excrétion uréique reste normale, pas d'albumine.

SÉRUM								URINES					
	N.T. N.P.	N. urée	Urée	N.R.	Rap. azot.	Ta- kata	Urée hypo	Vo- lume	Urée ‰	Urée 24 h.	M.	Alb.	Cyl.
23/12	0,322	0,251	0,56	0,071	0,84	—		800	22,1	17,6	5,6	0	+
6/1	0,280	0,167	0,36	0,113	0,70	++		800	15	12	10,1	0	0
25/1	0,280	0,251	0,54	0,029	0,74	+		1.000	10	10	10,8	0	0
11/3						—	0,24	1.100	28	30,8	4,9	0	0

Troubles de la coagulation.

Sédiment 1/2 cm./5 cm.

OBS. XV. — Jac. Du... (v. frère), 8 ans.

Angine diphtérique sans accidents. Guérison.

SÉRUM								URINES					
	N.T. N.P.	N. urée	Urée	N.R.	Rap. azot.	Urée hypo.	Ta- kata	Vo- lume	Urée ‰	Urée 24 h.	Mail.	Alb.	Cyl.
17/5						0,45	—	500					
19/5	0,294	0,196	0,42	0,098	0,66			1.300	40,6	52,7	3,8	+	++

OBS. XVI. — Fo...

Angine diphtérique à forme sévère.

Entré le 23 février 1941. Sorti le 25 mars 1941.

Guérison.

	SÉRUM						URINES				
	N.T. N.P.	N. urée	Urée	N.R.	Rap. azot.	Urée hypo	Vo- lume	Urée ‰	Urée h 42.	Mail.	Alb.
26/2	0,280	0,205	0,44	0,075	0,72		1.300	41,6	54	10,6	+
13/3						0,27	800	28,8	22 4	5,4	0

TABLEAU RÉCAPITULATIF

Variations de l'azote résiduel au cours des diphtéries malignes.

En grammes ‰

Forme suraiguë	Forme sévère	Forme bénigne
0,227	0,19	0,05
0,63	0,22	0,11
0,72	0,22	0,09
	0,19	0,07
	0,16	
	0,14	
	0,14	
	0,14	
	0,16	

Nous nous sommes servi pour l'établissement de ce tableau que des valeurs de l'azote résiduel à l'entrée des malades dans le service du Professeur CHALIER.

LA FORMULE AZOTÉE NON PROTEIQUE AU COURS DE L'INTOXICATION EXPERIMENTALE DU COBAYE PAR LA TOXINE DIPHTERIQUE

Le cobaye est un animal extrêmement sensible à la toxine diphtérique, nous avons pu, grâce à l'obligeance de M. le Docteur Jeune, injecter de la toxine diphtérique à quelques-uns de ces animaux.

Protocole d'expérience

Une expérimentation précédente(*) nous montre que l'intoxication diphtérique, provoque chez le cobaye, une hyperazotémie considérable. Nous nous sommes proposés de compléter ces recherches au point de vue de la formule azotée non protéique.

L'injection de 1 cm³ de toxine diluée au 1/1500, provoque la mort de l'animal entre le deuxième et le troisième jour. Nous nous sommes arrêtés à cette dose.

Sur six animaux mis en expérience, 5 sont morts au deuxième jour. Le sang fut prélevé sur le cobaye agonique; l'insuffisance de la prise de sang, pour les cobayes 2 et 3 nous a obligé à les réunir et à constituer un échantillon moyen. Le sang du cobaye 5 fut pris à l'agonie au cinquante-deuxième jour.

(*) J. Chaliér, Jeune, Fournier. Azotémie expérimentale par injection de toxine diphtérique chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 8 juill. 1935.

Les formules azotées montrent, pour les quatre premiers animaux, des chiffres élevés d'urée, coexistants avec des chiffres élevés d'azote résiduel. Le cobaye mort au cinquante-deuxième jour ne semble pas présenter de modifications appréciables.

EN RÉSUMÉ.

L'injection d'une dose mortelle en deux jours de toxine diphtérique au cobaye, provoque, indépendamment d'une crise d'azotémie aiguë, une élévation souvent considérable d'azote résiduel pouvant aller dans certains cas de 0 gr. 21 à 0 gr. 58.

LA FORMULE AZOTÉE DU COBAYE NORMAL

N ^{os}	Azote total non protéique	Urée	Azote résiduel
1	0,42	0,57	0,16
2	0,36	0,50	0,12
4	0,38	0,48	0,16
5	0,29	0,48	0,13
6	0,22	0,27	0,09
7	0,32	0,42	0,12

Intoxication diphtérique

EXPÉRIMENTATION SUR LE COBAYE

Cobaye		N.T.N.P.	N. uréique	Urée	N.R.
Date de la mort					
2 ^e jour	A	0,742	0,448	0,96	0,294
2 ^e jour	1	0,896	0,536	0,72	0,560
2 ^e jour	2	1,008	0,420	0,90	0,588
2 ^e jour	3	1,008	0,420	0,90	0,588
2 ^e jour	4	0,448	0,229	0,48	0,219
52 ^e jour	5	0,350	0,229	0,48	0,121

Conclusions

L'étude de la formule azotée non protéique, semble pouvoir éclairer l'exploration clinique des différentes atteintes viscérales, au cours de la diphtérie maligne et des formes sévères d'angine diphtérique.

Elle peut, dans une certaine mesure, expliquer la discordance entre des signes cliniques fâcheux et un taux d'urée subnormal (inférieur à 1 gr. ‰).

Le métabolisme azoté non protéique est un complexe où viennent fusionner une série de facteurs, parmi lesquels la désassimilation tissulaire, le facteur rénal et le facteur hépatique jouent un rôle souvent considérable, parfois prépondérant.

1° LA LOI DE CHALIER a été vérifiée pour toutes les azotémies supérieures à 1 gr. ‰.

L'N.R. semble constituer un témoin précieux de l'évolution de la diphtérie maligne. Son élévation, associée à celle de l'urée, peut servir à l'établissement du pronostic.

L'azote résiduel.

1° Au cours des diphtéries malignes suraiguës prend des valeurs élevées :

0 gr. 63 — 0 gr. 72 ‰

2° Il reste assez élevé dans les formes à évolution lente et difficile :

0 gr. 22 — 0 gr. 14 ‰

3° Il reste normal chez tous les sujets qui, malgré un tableau clinique assez sombre à l'entrée, ne présentèrent pas d'accidents azotémiques toxiques :

0 gr. 05 — 0 gr. 11 ‰

II. — L'EXCRÉTION URÉIQUE subit une baisse considérable :

1 gr. 25 — 8 gr. — 16 gr. par 24 heures

L'oligurie est souvent notable : le facteur urinaire possède une valeur pronostique nette : le rétablissement progressif d'une diurèse normale est un excellent signe.

L'azotémie élevée au cours de la *diphtérie maligne* semble provenir indépendamment d'une atteinte à la fois anatomique et fonctionnelle d'un rein toujours lésé d'une azotémie par surcroît due au syndrome oligurique et aussi de troubles extra-rénaux :

Surcharge hépatique née d'une désassimilation tissulaire intense dont l'azote résiduel est le témoin.

Il nous a semblé que la diphtérie maligne est capable de provoquer une protéolyse tissulaire dont témoigne l'amaigrissement important de nos malades. (Autohemo-protidolyse des néphritiques. Jullien 1935).

Le foie en présence d'un apport augmenté de protides, lésé lui-même, est surchargé dans sa fonction uréopoïétique. C'est ainsi que l'augmentation de l'azote résiduel sanguin vient se surajouter à celle de l'urée.

CHAPITRE IV

CONCLUSIONS GENERALES

I. — Nous exposons pour la détermination de l'azote résiduel du sérum sanguin, une technique partiellement originale.

II. — Nous apportons une contribution à l'étude de la formule azotée non protéique, au cours de cas de néphrites et d'hépto-néphrites.

III. — Nous établissons les variations de l'azote résiduel au cours de différents cas de typhoïde.

IV. — L'étude de la formule azotée au cours de la diphtérie maligne nous montre que l'association de taux élevés d'azote résiduel et d'une forte azotémie, peut permettre de préciser le pronostic.

Ces faits sont confirmés par les taux élevés d'azote résiduel obtenus au cours de l'intoxication expérimentale par la toxine diphtérique, chez le cobaye.

Les troubles viscéraux au cours de l'intoxication

diphtérique sont multiples et il faut pouvoir dans certains, discerner le rôle particulier de tel ou tel organe, le foie en particulier, indépendamment de l'atteinte rénale qui ne fait jamais défaut.

Vu :

Le Doyen,

JEAN LEPINE.

Vu :

Le Président de la Thèse,

J. CHALIER.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 27 Juin 1944

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

POUR LE RECTEUR ET PAR DÉLÉGATION :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

GARRAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Traitéés classiques

- ARTHUS. — Précis de physiologie. Masson, Paris, 1931.
CRISTOL. — Précis de biochimie.
DENIGES, SCHELLE et LABAT. — Précis de chimie analytique.
DERRIEN, FONTES. — Chimie biologique et médicale. Paris, Baillière, 1927.
FIESSINGER, OLIVIER, HERBAIN. — Les diagnostics biologiques. Paris, Malouin, 1938.
HUGOUNENCQ. — Précis de chimie physiologique et pathologique. Doin, 1921.
LAMBLING. — Précis de biochimie. Masson, 1921.
MOREL. — Précis de technique chimique. Testut.
RICHET. — Dictionnaire de physiologie.
RONCHÈSE. — Précis d'analyse des urines. Doin, 1922.
THOMAS. — Manuel de biochimie. Masson, Paris, 1936.

Bibliographie générale

- ACHARD. — Troubles des échanges nutritifs. Masson, 1926.
ACHARD et FEUILLE. — Les rétentions de l'urée dans les maladies aiguës. Soc. Méd. Hôp., juillet 1912.
AMBARD L. — Physiologie normale et pathologique des reins. Masson, 1931.

- AMBARD, SCHMIDT. — Dosage comparatif de l'urée par l'hypobromite de soude et l'uréase. C. R. Soc. Sc. Chimie Biol., 1930, p. 701.
- BOIVIN. — Microdosages de l'urée sanguine. *Thèse médicale Montpellier*, 1925 et *Bulletin Soc. Chimie Biol.*, 1926, VII, p. 456, 1929, XI, p. 1395.
- BRODIN. — Variations de l'azote résiduel du sérum sanguin. *Thèse Paris*, 1913.
- BRODIN et GRIGAUT. — Les hyperazotémies aiguës et l'importance de l'azote résiduel comme signe de l'insuffisance hépatique. *Bull. et Mém. S.M.H. P.*, nov. 1935, p. 1666.
- CARNOT, GÉRARD, Mlle MOISSONNIER. — Résultats différents des dosages par l'hypobromite et le Xanthydrol chez les grands azotémiques. C. R. Soc. Biol., 1919, p. 1136.
- CARNOT, GIRARD, RATHÉRY. — A propos de l'azote résiduel du sang dans les néphrites. C. R. Soc. Biol., 1921, p. 83.
- CASTAIGNE, CHAUMERLIAC. — Congrès d'insuffisance rénale. Evian, 1933.
- CASTAIGNE. — Les azotémies extra-rénales. *Journ. Méd. Français*, sept. 1933.
- CHABANIER, LOBO-ONELL. — Exploration fonctionnelle des reins. Masson, 1930.
- CHABANIER et A. DE GASTRO GALLARDO. — Du rôle de l'azote non uréique dans la détermination des symptômes urémiques. C. R. Soc. Biol., 5 mai 1920, p. 723.
- CHORA. — Diftéria (Bratislava, 1930).
- COTTET J. et H. VAQUEZ. — Recherches et considérations cliniques sur le rythme de la sécrétion urinaire et sur la diurèse provoquée par l'injection d'eau. *Revue de Méd.*, 10 juillet 1910, n° 7.
- Epreuve de diurèse provoquée. *Presse Méd.*, 27 novembre 1912, p. 993, n° 98.

- COTTET J. — Rapport uréique hémato-urinaire. *Presse Méd.*, 22 mars 1933.
- COURMONT J, BOULUD, SAVY, BLANC-PERDUCET, GATÉ. — Sur le coefficient azoturique du sérum. Soc. Méd. des Hôpitaux, 31 janvier 1913.
- CRISTOL. — Précis de biochimie. Masson, Paris, 1935.
- CRISTOL, NIKOLITCH, BONKAVALA. — Uricémie, créatininémie et constante uréosécrétoire. Soc. Méd. et Biol. Montpellier, 2 mars 1923.
- DANTEC. — *Ann. Méd. Pharmac.*, 323-382, juillet-août 1934.
- DELAUNAY. — Sur l'azote restant du plasma de quelques vertébrés. C. R. Soc. Biol., 4 mars 1913.
- DEROT, PICQUET. — Les hépto-néphrites. *Thèse Paris*, 1936.
- DIMITRESCO MANTE. — Néphrites azotémiques silencieuses de la pneumonie. *Presse Médicale*, 4 novembre 1936, p. 169.
- DUVAL et J. CHARLES ROUX. — Hyper-azotémie post-opératoire élément possible de pronostic favorable. *B. et M.S.M.H.P.*, nov. 1935, p. 1583.
- FIESSINGER. — Exploration fonctionnelle du foie. Paris, Masson, 1925.
- FOLIN. — Determination of creatinin in blood milk and tissues. *Journal Biol. chim.*, 13 juin 1913.
- FOLIN, DENIS. — Creatin and creatinin contents in blood. *J. Biol. Chim.*, 13 juin 1913.
- FOSSE. — L'urée. Les fonctions dinaphtopyranol, xanthidrol et sel de pyryle. *Presses universitaires de France*, Paris, 1926. C. R. Ac. Sc. 1907, p. 813 et 1912, p. 851, 1187, 1448, 1820.
- GILBERT, CHABROL et BENARD. — L'azotémie dans les ictères par hémolyse. *Paris Médical*, 8 mai 1920, p. 385 à 391.

- GOVAERTS P. — Fonctionnement du rein malade. Masson, 1938.
- GUARD et RATHERY. — Les variations de la teneur du sang en azote uréique, azote total, azote résiduel chez les urémiques. C. R. Soc. Biol., 1920, p. 756.
- HELOIN. — L'azote résiduel et l'urée dans leurs rapports avec l'azotémie et l'urémie. *Presse Médicale*, 6 novembre 1920.
- HIRSCHBERG. — Les rapports azoturiques et leur valeur dans l'exploration fonctionnelle du foie. *Thèse Paris*, 1926.
- HUGOUNENCQ et MOREL. — Dosages de l'urée dans le sang et les divers liquides de l'organisme par l'emploi du R. de FOSSE. *Presse Méd.*, 1913. Soc. Biol., t. LXXIV, mai 1913, p. 1055, n° 52.
- JANET M. — Dosage hypobromique de l'urée dans l'urine à rendement intégral. *Journ. Phar. Chimie*, t. XXVII, p. 161 à 171, 1922.
- JAVAL. — Le rapport dit azoturique dans les diverses sérosités de l'organisme. Soc. Biol., 15 février 1913.
- Elévation du rapport azoturique humoral chez les azotémiques. Soc. Biol., 22 février 1913.
- Diminution du rapport azoturique humoral dans différents cas pathologiques. Soc. Biol., 8 mars 1913.
- JE'NBRAU, CRISTOL, MOUNIER. — Polypeptidémie en pathologie. *Journ. Méd. Français*, janvier 1936.
- KORANYI. — Handbuch der physikalischen chemie und medizin, tome II. Leipzig Thieme, 1908.
- LABBÉ M. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 15 mai 1925.
- LABBÉ, NEPVEUX. — Compte rendu Soc. Biol. Chimie, 1922, tome II, p. 1492.

- LAUDAT. — Etude comparative de la rétention de l'urée et autres substances azotées dans le sang des brightiques azotémiques. *C. R. Soc. Biol.*, 8 janvier 1921.
- LEMIERRE A. — Leçons sur les néphrites. Montréal, Kébec, 16-28 sept. 1925.
- LOONEY J. — Blood changs in acute mercuric chloride poisoning. *J. Biol. Chem.*, tome LXX, 1926, p. 513.
- LIAN, CLOGNE. — Valeur sémiologique de l'azote résiduel du sérum dans l'hypertension artérielle. Congrès de Méd. Strasbourg, 1921.
- MARQUENSY et P. ZIZINE. — Troubles du métabolisme des protéiques et urémie. *Ann. de Méd.*, décembre 1921, p. 446.
- MESTREZAT. — Quelle place faut-il faire au dosage hypobromite de l'urée en chimie analytique ? *Bull. Soc. Biol.*, tome IX, p. 102-108, 1927.
- MESTREZAT et JANET. — Sur quelques points concernant le dosage précis de l'urée dans le sérum et les humeurs par le xanthidrol. *Journ. de Pharm. et Chimie*, tome XXII, p. 369-79, 1920.
- MERCKLEN et LIOUSET. — Azotémie dans les ictères infectieux. *Soc. Méd. des Hôp.*, t. II, p. 1865, 1916.
- Six nouveaux cas d'intoxication hépato-rénale aiguë avec azotémie. *Soc. Méd. Hôp.*, 1916, t. II, p. 1680.
- MOREL A. et MOURIQUAND. — Recherches sur l'urée et les corps azotés du sang des typhiques. *Soc. Méd. Hôp.*, t. XXXV, 25 avril 1916.
- Considérations sur la rétention de corps azotés dans le sang cirrhotique. *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, janvier 1916.
- MOOG. — *C. R. Soc. Biol.*, 9 mars 1912.

- MYERS et LOUGH. — The cretinin of the blood in nephritis its diagnostical value. *Archives intern. Méd.*, octobre 1915, p. 536.
- MYERS et KILIAN. — Blood creatinin in nephritis. *American Journal of med. Sc.*, 1919, p. 675.
- ODDO. — L'azote résiduel. *Thèse Paris - Gazette des Hôp.* p. 94-96, 1920.
- ODDO et BRODIN. — Modifications de l'équilibre azoté du sérum au cours de l'ictère catarrhal. C. R. Soc. Biol., 1^{er} mai 1920.
- PASTEUR-VALLÉRY-RADOT. — Conceptions actuelles des néphrites (dans les problèmes actuels de pathologie médicale). Masson, 1932. Congrès d'insuffisance rénale, Evian, 1936.
- Précis de Pathologie médicale, maladie des reins. Masson, Paris.
- PORGE. — Thèse Paris, 1938.
- PUECH et CRISTOL. — Du rôle des polypeptides dans l'intoxication urémique. *Ann. de Méd.*, janvier 1929, p. 43.
- RATHERY et BORDET. — Azote résiduel et néphrite azotémique grave. C. R. Soc. Biol. Méd. des Hôp., Paris, 31 décembre- 1920, p. 1683.
- RATHERY, DEROT et MOLINES. — Etude biologique d'un cas d'hépto-néphrite infectieuse aiguë. *Bull. Mém. S.M.H.P.*, juillet 1934, p. 1221.
- RATHERY. — Les maladies des reins et leur traitement. Conférence à l'Hôtel-Dieu. Baillière, 1930, Paris.
- RIBBIERRE P. et E. PICHON. — Manuel de pathologie rénale Doin, 1931.
- ROCH. — L'azotémie sans lésion rénale. *Journ. Méd.* Paris, janv. 1931.
- ROSSI. — Urée sanguine dans la broncho-pneumonie infectieuse des bovidés. C. R. S. Biol., 1938, p. 1406.

- SCHMIDT. — Urée à l'hypobromite et urée au xanthidrol.
C. R. S. Biol., II, p. 1369 en 1922.
- STRAUSS. — Die chronischen Mierenentzündungen in
irher Einwirkung auf die Blutflussigkeit Berlin.
A. Hirschwald, 1902.
- Miles TRAUTMANN et DEVILLERS. — C. R. Soc. Biol.,
p. 1017, 1932.
- VAGUE. — Les hépato-néphrites aiguës. Masson, 1936.
- VAN SLYKE D. — La formule uréo-sécrétoire d'Ambard
et les résultats de Austin, Stillmann et Van Slyke.
Presse Méd., 16 février 1926.
- WIDAL F., LAUDAT. — Etudes des modifications appor-
tées dans la formule azotée du sérum sanguin par
l'imperméabilité rénale. C. R. Académie des Sc.,
1926.
- WIDAL F., A. LEMIERRE, PASTEUR-VALLÉRY-RADOT. —
Pathologie des reins. Nouveau traité de Médecine.
Masson, 1929
- WODON R. — C. R. S. Biol., t. I, p. 740, 1922.

Bibliographie spéciale sur la diphtérie

- BEDONNET. — Contribution à l'étude des néphrites dipht-
tériques. *Thèse Paris*, 1929.
- BROCHIER. — L'angine diphtérique maligne, étude chi-
mique et pronostic. *Thèse Lyon*, 1927.
- CASSOUTE, PERRIMOND et ALLIEZ. — Un cas de diphtérie
maligne avec azotémie. *Marseille méd.*, n° 15,
25 mai 1929.
- CASSOUTE, PERRIMOND et ZUCCOLI. — Rétention azotée
au cours des diphtéries malignes. Soc. de Péd.,
Paris, avril 1930.
- CASTILLON. — *Thèse Lyon*, 1934-35.

- J. CHALIER. — Les manifestations rénales de la diphtérie maligne. *Sciences méd. pratique*, juillet 1928.
- Azotémie des diphtéries malignes. *Paris médical*, 19 oct. 1935.
- J. CHALIER et BROCHIER. — L'azotémie des diphtéries malignes. *Lyon médical*, 8 oct. 1927.
- J. CHALIER, LEVRAT, FROMENT, ROMAN-MOUNIER. — Considérations sur les diphtéries malignes mortelles. Valeur des lésions rénales et de l'azotémie. *Annales de Médecine*, nov. 1932.
- J. CHALIER, JEUNE, REVOL. — L'azotémie de l'intoxication diphtérique expérimentale du cobaye. *J. de Médecine de Lyon*, 1938.
- J. CHALIER, JEUNE, FOURNIER. — Azotémie expérimentale par injection de toxine diphtérique chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 8 juillet 1935.
- J. CHALIER, BROCHIER, CHAIX et GRANDMAISON. — Contribution à l'étude du rôle des reins et des surrénales dans la malignité diphtérique. *Journal de Médecine*, Lyon 1927.
- Evolution clinique de l'angine diphtérique maligne. *Paris Médical*, octobre 1927.
- L'angine diphtérique maligne. Symptômes, évolution, pronostic, traitement. *Clinique et Labo.*, avril 1928.
- J. CHALIER et SAMARI. — Sur les modifications du sang dans la diphtérie maligne. *Le Sang*, t. VIII, n° 3, 1934.
- COURMONT, DOYON, PAVIOT. — Lésions hépatiques engendrées chez le chien par la toxine diphtérique. *C. R. Soc. Biol.*, n° 610, 1895.
- GIRARD. — Le foie diphtérique. *Thèse Paris*, 1902.
- GONZALEZ. — Diphtérie et urée sanguine. *La Semaine med.*, n° 2, janvier 1933.
- H. GRENET. — Diphtérie maligne. *Clinique et Labo.*, février 1932.

- Traitement de la diphtérie. *Semaine des Hôpitaux*, n° 457, 1932.
- La diphtérie maligne et le syndrome du 50^e jour. *Gaz. Méd. France*, 1^{er} novembre 1933.
- H. GRENET et MÉZARD. — Diphtérie maligne tardive, syndrome du 50^e jour. *S.M.H.*, 16 juin 1933.
- M. GRENET. — Contribution à l'étude du rein et des fonctions rénales au cours de la diphtérie. *Thèse Paris*, 1934.
- R. LABBÉ. — Le syndrome urinaire dans la diphtérie. *Thèse Paris*, 1902.
- LANDOWSKI (Mlle). — L'état du sang dans la diphtérie. *Thèse Paris*, 1932.
- LAPICQUE. — Toxine diphtérique du foie. *C. R. Soc. Biol.* 7 mars 1896.
- LAVIT (Mlle). — Etude des néphrites diphtériques. *Thèse Paris*, 1932.
- LEREBOULLET. — Manuel chimique et thérapeutique de la diphtérie.
- LEREBOULLET, GOURNET et DONATO. — Fonction rénale dans la diphtérie. *C. R. Soc. Biol.*, Lyon, 1933, p. 903.
- MEERSSMAN et DORCHE. — Recherches sur l'insuffisance hépatique expérimentale. *Ann. Méd.*, 1931, 1.557.
- MÉNARD. — Le rein dans la diphtérie. *Gaz. des Hôpitaux*, 1909.
- MÉZARD. — Le syndrome du 50^e jour. *Thèse Paris* 1933, p. 773 à 799.
- MICHAUT. — Les albuminuries massives dans la diphtérie. *Thèse Paris*, 1900.
- MODIGLIANI. — Le rein dans la diphtérie. Rome, 1912.
- MOLLON. — Etude des complications rénales au cours de la diphtérie. *Thèse Lyon*, 1925.
- NOBÉCOURT. — De la rétention des chlorures et de l'urée dans les néphrites de l'enfant. *Paris Médical*, 23 juin 1919.

- PILOZ. — Contribution à l'étude de l'état des reins et des surrénales au cours de la diphtérie. *Thèse Bordeaux*, 1922.
- R. POINSO. — La diphtérie maligne. Masson, Paris, 1935
- R. POINSO et Y. POURSIDES. — Le foie dans la diphtérie maligne. *Arch. de Méd. Gén. et Coloniale*, n° 3, 1934.
- O. POINSO. — Les reins dans la diphtérie maligne. *Thèse Marseille*, 1934.
- PROCHAWSKA. — Recherches sur la glycémie et le taux de l'azote non protéique dans les diphtéries graves. Soc. Méd. des Hôpitaux, Paris, 16 mai 1930.
- RAMON, DEBRÉ, OHRY. — Sur la paralysie diphtérique expérimentale. Soc. Biol., 5 mars - 30 avril 1932.
- RAVINA. — *Presse Médicale*, 6 avril 1927
- ROGER, VIDAL et TESSIER. — Nouveau traité de médecine, I, II, p. 601.
- ROUX et YERSIN — Etudes sur la diphtérie. *Ann. de l'Inst. Pasteur* 1888.
- G. SOLENTE. — Fonction rénale dans la diphtérie. *Ann. Méd.* XXIX, p. 547, 1931.
- STROL et D. HORTOPAN. — 102 cas de diphtéries malignes. *Presse Médicale*, 15 mai 1937.
- UHRY. — Les paralysies diphtériques. *Thèse Paris* 1933.

